

**VERGLEICH DER PHARMAKOKINETIK VON LITHIUMCARBONAT
IN EINER NEUEN RETARD- UND LITHIUMACETAT
IN EINER NORMALZUBEREITUNG (QUILONUM)**

BRIGITTE HUFF

aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Vergleich der Pharmakokinetik von Lithium-Carbonat in
einer neuen Retardzubereitung und Lithium-Acetat in
einer Normaltablette (Quilonum^R)

Untersuchung an gesunden freiwilligen Versuchspersonen
nach oraler Verabreichung der beiden Lithiumsalze

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Hüff
aus
München

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	2
C. Versuchsprotokoll, Versuchspersonen, Methodik	3
1. Versuchsprotokoll	3
2. Auswahl der Versuchspersonen	3
3. Methodik der Lithiumbestimmung	4
a) in Plasma und Erythrocyten	4
b) im Urin	5
c) Technik der Lithiumbestimmung	6
d) Versuchsdesign	7
e) Technik der Blutentnahme	9
D. Ergebnisse	10
1. Vergleich der steady-state Spiegel in Plasma und Erythrocyten nach subchronischer Gabe	10
2. Lithium-Pharmakokinetik am Tag 7	14
3. Vergleich der kumulativen Urinausscheidung nach oraler Lithiumgabe über 8 Tage	17
4. Vergleich der kumulativen Urinausscheidung an Tag 7 über 24 Stunden	21
5. Erfassung von Nebenwirkungen	
a) Ergebnisse bei den einzelnen Vp	24
b) zusammenfassende Darstellung der Neben- wirkungen	30
E. Diskussion der Ergebnisse	33
1. Allgemeines	33
2. Problemstellung der Arbeit	33
3. Versuchsdesign	34
4. Vergleich steady-state Spiegel Plasma und Erythrocyten	35
5. Lithium-Pharmakokinetik Tag 7	36
6. Kumulative Urinausscheidung über 8 Tage	38
7. Kumulative Urinausscheidung Tag 7	40
8. Erfassung von Nebenwirkungen	41
F. Zusammenfassung	42
G. Literaturverzeichnis	44
Lebenslauf	

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden im Jahre 1981 an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius, Direktor der Psychiatrischen Klinik der Universität München, möchte ich für das Überlassen des Dissertationsthemas herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Greil, der mir sowohl bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen als auch bei der Verfassung dieser Arbeit stets Unterstützung und Beratung zuteil werden ließ.

Nicht zuletzt danke ich auch Herrn Dr. Eisenried, Herrn Schwarz, sowie Schwester Angela für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und labortechnischem Ablauf.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem Nürnberger Symposium der AGNP 1981 vorgetragen.

A. Einleitung

Lithium-Salze werden schon seit langer Zeit, basierend auf ersten Untersuchungen von Cade (1) im Jahr 1949, gefolgt von den Ergebnissen der Studien von Schou (2) und Maggs (3), bei der Therapie manischer Psychosen eingesetzt. Zahlreiche Untersuchungen befaßten sich seither mit der Wirksamkeit von Lithium in der Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen, wie Baastrup (4) u.a. Ferner wird auch die mögliche Wirksamkeit von Lithium bei anderen psychiatrischen Zuständen, wie Depressionen, prämenstruellem Syndrom und bestimmten kindlichen psychiatrischen Störungen untersucht (5,6,7).

Ein Problem bei der Anwendung von Lithium-Salzen stellt dessen geringe therapeutische Breite dar. Als therapeutisch günstiger Bereich wird ein Plasmaspiegel von 0.8 bis 1.5 mval/l angesehen (8). Bei höheren Spiegelwerten besteht bereits Gefahr der Lithiumintoxikation (9,10). Doch treten auch im Laufe einer Lithiumtherapie mitunter Nebenwirkungen wie Tremor, Erbrechen und Übelkeit auf, die nach einer Untersuchung von Persson (11) mit den Serumspitzenpiegeln korrelieren sollen.

Daher ist man seit langem bestrebt, diese Spitzenpiegel bei der Therapie zu vermeiden. Ein Schritt in dieser Richtung war die Entwicklung sog. Retardpräparate, die eine verzögerte Lithiumfreisetzung im Organismus bewirken sollen. Ein weiterer Vorteil einer Medikation mit Retardpräparaten wäre eine Verlängerung des Dosisintervalls, was auch bei geringer Compliance der Patienten eine zuverlässige Tabletten-einnahme gewährleisten könnte, zumal gut dokumentiert ist, daß die Unterlassung der Tabletteneinnahme mit der Frequenz der Anwendung steigt (12). Desweiteren ergibt sich bei den Retardtabletten eine geringere Fluktuation der Lithiumkonzentration im Blut und im Gewebe (13), was zu der o.a. Vermeidung der Spitzenpiegel beitragen könnte.

Neuere pharmakologische Untersuchungen zeigen jedoch, daß viele der im Handel befindlichen Lithium-Retardpräparate eine schlechte Bioverfügbarkeit zu besitzen scheinen oder möglicherweise gar keinen Retardeffekt aufweisen (14,15,16).

Untersuchungen von Amdisen und Schou haben gezeigt, daß die Art des Salzes, in dem Lithium vorliegt, egal ob Karbonat, Zitrat oder Azetat, für die Resorption keine Rolle spielt (17). Zwar wird Lithiumkarbonat eine viel größere neutralisierende Wirkung auf die Magensäure zugeschrieben (18), als den anderen Lithiumsalzen, doch haben sich Befürchtungen, daß sich dadurch bei subaziden Patienten Verdauungsstörungen infolge von Anazidität entwickeln könnten, nicht bestätigt (19).

B. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Verabreichung von Lithium erfolgt derzeit in Form sog. Retard- oder Langzeitpräparate oder in Form von Kurzzeitpräparaten. Wie in verschiedenen Arbeiten, u.a. von Amdisen (20) gezeigt, erreichen die Lithium-Serumkonzentrationen bei Normaltabletten nach ca. 2 Stunden ihren Höhepunkt, bei Retardzubereitungen erst nach ca. 4 Stunden, wobei der Kurvenverlauf gleichmäßiger, ohne die für Kurzzeitpräparate typischen Spitzen ist. Tyrer und Caldwell (21,22) testeten verschiedene im Handel befindliche Retardpräparate und stellten bei einigen eine unzureichende Resorption oder mangelnde Retardwirkung fest. Amdisen und Coppen (23,24) fanden, daß Lithium zwar von einer Sulfatzubereitung völlig resorbiert wird, nicht jedoch von einem Carbonatpräparat.

Die vorliegende Arbeit hat sich den Vergleich der Pharmakokinetik einer neuen galenischen Retardzubereitung von Lithium-Carbonat mit einer herkömmlichen Lithiumacetattablette (Quilonum) zum Ziel gesetzt. Wesentliche Punkte der Untersuchung sind:

- 1) der Vergleich der Lithium-Serumspiegel, sowohl im Plasma als auch in den Erythrocyten.

Dieser sog. Intra/extrazelluläre Lithium-Quotient weist starke interindividuelle Unterschiede bei Dauerbehandlung auf, intraindividuell bleibt er jedoch recht konstant. Dieser Quotient wird häufig mit der klinischen Wirksamkeit von

Lithium in Beziehung gebracht (26,27). Unser Interesse galt speziell der von einigen Autoren postulierten Erhöhung der Intensität und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei hohem Lithiumquotienten (28,29), bzw. geschlechtsspezifischer Unterschiede der Lithiumquotienten, wobei laut Greil (30) Frauen einen höheren mittleren Lithiumquotienten als Männer aufweisen sollen.

2) die Untersuchung der Konzentration, der Eliminationsrate und -geschwindigkeit beider Präparate im Urin.

3) die Erfassung von Nebenwirkungen beider Präparate. Hierbei soll speziell untersucht werden, ob eine Beziehung zwischen Nebenwirkungen und Höhe der Spitzenspiegel bzw. stärkeren Konzentrationsschwankungen im Serum besteht.

C. Versuchsprotokoll, Versuchspersonenauswahl, Methodik der Lithiumbestimmung

1. Versuchsprotokoll

Das Versuchsprotokoll wurde im Dezember 1980 in der wissenschaftlichen Hauskonferenz der Nervenklinik der Universität vorgestellt. Nach der Unterzeichnung durch die verantwortlichen Versuchsleiter Prof. Hippus, Prof. Matussek und OA Dr. Rüther, wurde es in der Ethikkommission der Universität München eingereicht, die es in der vorliegenden Fassung ohne Änderungen und Einwände genehmigte. Es handelte sich um eine randomisierte Cross-over Studie an 8 gesunden, freiwilligen, normalgewichtigen Versuchspersonen (Tab.1) im Alter zwischen 23 und 27 Jahren.

2. Auswahl der Versuchspersonen

Die 4 männlichen und 4 weiblichen Versuchspersonen wurden zu Beginn der Studie einer allgemeinen körperlichen Untersuchung unterzogen. Zu Beginn und am Ende der Studie wurden routinemäßig folgende Laborbestimmungen durchgeführt: Differentialblutbild, Nüchternblutzucker, Serumelektrophorese, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, Kreatinin, Triglyceride, Cholesterin,

Na, K, Ca, GOT, GPT, Gamma-GT. An Schilddrüsenparametern wurden T 3, T 4, TBG und basales TSH bestimmt. Außerdem wurde bei allen Probanden zu Beginn ein EEG und EKG angefertigt. Bei den weiblichen Versuchspersonen wurde eine Schwangerschaft durch Pregnosticonstest ausgeschlossen. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war ein informiertes Einverständnis der Probanden in Anlehnung an KMS-Nr. 101-863 und A 8-5-11-2614. An psychologischen Tests wurden durchgeführt: MMPI, BL, BfS, AMP 3 und 4, Zustandsbarometer. Allen Probanden wurde auch ein Tremorfragebogen vorgelegt. Ausschlusskriterien waren vor allem körperliche Erkrankungen, Medikamenteneinnahme (ausgenommen Kontrazeptiva), sowie auffällige psychopathologische Befunde.

3. Methodik der Lithiumbestimmung

a) Lithiumbestimmung in Plasma und Erythrocyten

Die Bestimmung von Lithium im Serum und in den Erythrocyten erfolgte nach einer Methodik, die u. a. auch von Frazer et al (31) und Elizur et al (32) angewandt wurde. Die entnommenen Blutproben wurden sofort in beschriftete und mit je 10 µl Na- Heparinat versetzte Zentrifugenröhrchen gegeben und anschließend zur gleichmäßigen Durchmischung in einem Rotator 10 Minuten lang gewendet. Anschließend wurde das Blut in einer Zentrifuge 30 Minuten lang bei einer Geschwindigkeit von 3 000 Umdrehungen/min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Daraufhin wurde mit einer 100 µl -Eppendorf Pipette, bzw. wegen größerer Genauigkeit mit Mikropipetten der Marke Assistent^R 100 µl Plasma vom Überstand entnommen und mit 2 ml 6 % n-Butanol vermischt. Es wurden jeweils Doppel- oder Dreifachbestimmungen durchgeführt um etwaige Pipettierfehler auszuschließen. Nachdem von jeder Probe nochmals 2 ml des Plasma für etwaige Wiederholungsbestimmungen oder Zusatzuntersuchungen abpipettiert und anschließend tiefgefroren wurde, mußte mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe das restliche Plasma einschließlich der Thrombocyten-schicht abgesaugt werden. Vom Erythrocytensediment wurden ebenfalls je 100 µl mit o.a. Mikropipette entnommen und ebenfalls mit je 2 ml 6 % n-Butanol vermischt. Das Butanol zur Plasma-

verdünnung hat sich bewährt, um am Atomabsorptionsspektrometer ein Verstopfen der feinen Kapillare, die die zu messende Probe zur Verbrennung hochsaugt, zu vermeiden. Bei den Erythrocyten bewirkt das Butanol sofortige und vollständige Hämolyse. Nach gründlichem Schütteln der Plastikröhrchen (es wurden keine Glasröhrchen verwandt, um eine Probenkontaminierung mit Glas zu vermeiden), wurden diese bis zur atomabsorptionsspektrometrischen Messung im Kühlschrank aufbewahrt (maximal 4 Tage lang).

b) Lithiumbestimmung im Urin

Bei der Lithiumbestimmung im Urin wurden ebenso wie bei den Erythrocyten und beim Plasma Mehrfachbestimmungen zur Kontrolle der Präzision durchgeführt. Vom in festgelegten Intervallen (siehe Tab. 2-Versuchsdesign) gesammelten Urin wurden jeweils 100 µl mit je 10 ml Butanol vermischt, um eine ausreichende Verdünnung zur Vermeidung von das Ergebnis verfälschenden Interferenzen zu erzielen. Häufige Ursache für Fehler bei Atom-Absorptions-Analysen sind sog. Matrix- oder Viskositäts- Interferenzen. Sie treten auf, wenn die physikalischen Eigenschaften (Viskosität, spezifisches Gewicht, Oberflächenspannung) von Proben und Eichlösung erhebliche Unterschiede aufweisen. Dies kann z.B. der Fall sein, wenn die Probenlösung hohe Gesamtsalz- oder Säurekonzentrationen aufweist. Solche Matrix- Interferenzen lassen sich am einfachsten durch genügendes Verdünnen der Lösung beseitigen (33).

Die Verdünnung des Urins von 1:101 (ein Teil Urin auf 100 Teile Butanol) war um den Faktor 4.8 höher als die des Plasmas und der Erythrocyten, wo eine Verdünnung von 1:21 (ein Teil Plasma auf 20 Teile Butanol) vorlag, weshalb die ausgedruckten Urinwerte mit diesem Faktor multipliziert werden mußten, um vergleichbare Lithiumkonzentrationen zu erhalten.

Die Pipettierung des Urins erfolgte ebenfalls mit Mikropipetten der Marke Assistent^R, Butanol wurde mit 10 ml-Eppendorfpipetten eingefüllt. Der Urin wurde ebenfalls bis zur

Messung im Kühlschrank aufbewahrt.

c) Technik der Lithiumbestimmung: Atomabsorptions-
photometrie

Zur Messung der Lithium-Konzentration im Serum, in den Erythrocyten und im Urin wurde ein Atom-Absorptions-Spektrophotometer (AAS) der Firma Perkin-Elmer der Marke M 400 verwendet.

Bei der AAS wird Licht, das dieselbe Wellenlänge wie die nach Wärmezufuhr von dem Element emittierte Strahlung besitzen muß, von den Atomen absorbiert, die dadurch vorübergehend in einen angeregten Zustand gelangen. Beim Zurückfallen der Elektronen auf ihre ursprüngliche Bahn wird die aufgenommene Energie unverändert in alle Richtungen abgegeben (Resonanzstrahlung). Je mehr Atome in der zu messenden Lösung vorhanden sind, desto mehr Anregungsstrahlung wird absorbiert. Die Absorption ist in einem bestimmten Bereich der Konzentration des zu bestimmenden Elementes proportional. Da die Absorption nicht direkt bestimmt werden kann, mißt man die Transmission, die allerdings keine direkte Proportionalität zur Konzentration zeigt, weshalb der negative Logarithmus der Transmission (Extinktion) als Meßgröße herangezogen wird (s.a. Lit.verz. Nr.34). Als Lichtquelle findet eine Hohlkathodenlampe Verwendung, als Brenngas wird ein Luft/ Acetylen-Gemisch verwendet (Temperatur: $2\ 300^{\circ}\text{C}$).

Stammlösung: Lithium, 1 000 µg/ml. 5,324 g Lithiumcarbonat werden in möglichst wenig HCl gelöst und mit entionisiertem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt.

Eichlösungen: Sie werden durch Verdünnung der Stammlösung mit entionisiertem Wasser hergestellt (1 mval/l Li= 6,94 µg/ml Li).

Empfindlichkeit: etwa 0,03 µg/ml Li für 1 % Absorption unter Standardbedingungen. Eine Eichlösung mit 1 µg/ml gibt etwa eine Extinktion von 0.15 (30 % Absorption).

d) Versuchsdesign

In der offenen randomisierten Cross- over Studie erhielten je 4 Versuchspersonen (Vp) in randomisierter Zuordnung entweder zuerst die Normaltablette oder das Retardpräparat. Nach Beendigung der ersten Untersuchungsperiode erhielten die Probanden nach einem medikamentenfreien Intervall von 36 ± 13 Tagen (s.Tab.1) das jeweils andere Medikament. Die Normaltablette enthielt 536 mg Lithium-Acetat, entspricht 8,1 mmol Lithium; die neue Retardzubereitung enthielt pro Kapsel 400 mg Lithium-Carbonat, was 10,8 mmol Lithium entspricht. So erhielten die Probanden täglich entweder 4 Tabletten des Normalpräparates Quilonum^R oder 3 Kapseln der Retardzubereitung, was beide Male einer täglichen Lithiumdosis von 32.4 mval entsprach.

Am Tag 0 wurden um 9 Uhr als Einzeldosis entweder 4 Tabletten Quilonum^R oder 3 Retardkapseln verabreicht. Am Tag 1 erfolgte keine Medikamenteneinnahme. Ab Tag 2 wurden die Medikamente nach dem Dosierungsschema 1-1-2 (für die Normaltablette) um 9 Uhr, 13 Uhr und 21 Uhr, bzw. für die Retardzubereitung nach dem Schema 1-0-2 um 9 Uhr und um 21 Uhr täglich verabreicht. Abweichend von dieser Dosierung erhielten Vp 7 und 8 sowohl als Einzeldosis als auch während subchronischer Einnahme nur 3 Tabletten Quilonum^R, was 24.3 mmol Lithium entspricht. Die Dosierung der Retardkapseln war bei allen Vp gleich. Außerdem wurden täglich mit den Probanden folgende Tests durchgeführt: AMP 3 und 4, Bl, BfS, Tremorfragebogen und Zustandsbarometer. Am Tag 7 wurde bei allen Probanden eine EEG- und EKG-Kontrolle durchgeführt. An den Tagen 0 und 7 wurde ein Lithium-Tagesprofil erstellt. Daher war eine Nahrungsaufnahme bis zu 2 Stunden nach morgendlicher Tabletteneinnahme nicht gestattet. Des weiteren waren alle Vp bei der Eingangsuntersuchung daraufhingewiesen worden, während der Studie keine Abmagerungskuren zu unternehmen sowie die Einnahme von anderen Medikamenten, wie Laxantien, ausgenommen Kontrazeptiva zu vermeiden. Alkohol in geringen Mengen war gestattet.

Die Blutentnahme erfolgte zu festgelegten Zeiten nach folgender Anordnung:

Am Tag 0 wurden die Entnahmezeiten zur Ermittlung der Pharmakokinetik nach Gabe einer Einmaldosis folgendermaßen festgesetzt:

T 0: 9 Uhr, 9.15, 9.30, 9.45, 10 Uhr, 10.15, 10.30, 10.45, 11 Uhr, 11.30, 12 Uhr, 13 Uhr, 15 Uhr, 17 Uhr, 21 Uhr.

Weiterhin wurde 24 und 48 Stunden nach Tabletteneinnahme Blut entnommen, also am Tag 1 um 9 Uhr und am Tag 2 um 9 Uhr. An den Tagen 3-6, also während subchronischer Lithiumgabe erfolgte die tägliche Blutentnahme um 9 Uhr, also 12 Stunden nach letzter Medikamenteneinnahme am Vorabend. Zur Ermittlung der Pharmakokinetik während subchronischer Lithiumgabe wurde für Tag 7 ein ähnliches Blutentnahmeschema wie Tag 0 gewählt. Hierin sind die bei Retard- und Normalpräparat unterschiedlichen Einnahmezeiten durch entsprechend gewählte Blutentnahmetermine berücksichtigt. Bei Normaltabletten erfolgte die Blutentnahme am Tag 7 zu folgenden Zeiten:

9 Uhr, 9.15, 9.30, 9.45, 10 Uhr, 10.15, 10.30, 10.45, 11 Uhr, 11.30, 12 Uhr, 13 Uhr, 13.30, 14 Uhr, 14.30, 15 Uhr, 16 Uhr, 17 Uhr, 19 Uhr, 21 Uhr, 21.30, 22 Uhr, 22.30, 23 Uhr.
Die Entnahmezeiten für Retardkapseln waren folgendermaßen:

9 Uhr, 9.15, 9.30, 9.45, 10 Uhr, 10.15, 10.30, 10.45, 11 Uhr, 11.30, 12 Uhr, 13 Uhr, 14 Uhr, 15 Uhr, 17 Uhr, 21 Uhr, 21.30, 22 Uhr, 22.30, 23 Uhr.

Um die Entwicklung des Serumspiegels nach der Einnahme der 21 Uhr-Retardkapseln noch genauer zu erfassen, wurden bei den Vp 4,5,6 und 7 noch zusätzliche Blutentnahmezeiten um 23.30, 24 Uhr, 1 Uhr und 2 Uhr angesetzt.

Am Tag 8 und Tag 9 erfolgte die Blutentnahme für beide Präparate jeweils um 9 Uhr.

Zur Bestimmung der kumulativen Urinausscheidung wurden Urinsammelintervalle nach folgendem Zeitplan angesetzt: Am Tag 0: 9 Uhr-11 Uhr, 11 Uhr-13 Uhr, 13 Uhr-17 Uhr, 17 Uhr-21 Uhr und 21 Uhr-9 Uhr.

Von Tag 1-6 wurde in Intervallen von jeweils 9 Uhr-21 Uhr und 21 Uhr-9 Uhr gesammelt.

Die Sammelintervalle von Tag 7 entsprachen denen von Tag 0.

Am Tag 8 wurde ebenso wie an den Tagen 1-6 von 9 Uhr-21 Uhr und von 21 Uhr-9 Uhr gesammelt.

e) Technik der Blutentnahme

Für die Tagesprofile an den Tagen 0 und 7 wurde den Probanden wegen der erforderlichen häufigen Blutentnahmen eine Kanüle der Marke Sherwood Medicut argyle^R von 1.30 mm Durchmesser und einer Gesamtlänge von 45 mm gelegt. Die Entfernung erfolgte je nach Wunsch der Probanden frühestens nach 4 Stunden also nach der 13 Uhr Blutentnahme und spätestens nach 14 Stunden, was der 23 Uhr Blutentnahme entspricht. Die meisten der Probanden entschieden sich für eine möglichst lange Liegedauer, da sie ein häufigeres Stechen wesentlich unangenehmer empfanden, als die Beeinträchtigung durch die liegende Kanüle. Nach jeder Blutentnahme wurde die Kanüle mit einem Stopfen der Marke Luer (IN-Stopfen LOK) der Firma Braun-Melsungen verschlossen, der immer gewechselt wurde. Als Desinfektionsmittel wurde Kodan^R-Tinktur verwendet.

Nach jeder Blutentnahme wurde den Probanden, um das System durchgängig zu halten, 1-2 ml einer mit Heparin versetzten isotonischen Kochsalzlösung der Marke Fresenius injiziert ($2\text{ml} \hat{=} 200 \text{ I.E. Heparin-Natrium (Vetren}^{\text{R}})$ auf 50 ml NaCl). Jede Ampulle mußte vor Anwendung in das im Labor aufliegende Chargenbuch mit genauer Bezeichnung und Chargennummer, sowie Verwendungszweck eingetragen werden. Auch die Nadeln für die Heparin-NaCl Injektion wurden

Tabelle 1

VP	Geschlecht	Alter	1.Phase	Phasenab- stand	2.Phase	Gewicht
1) U.B.	weibl.	23	R	53 Tage	N	58 kg
2) E.L.	männl.	26	R	50 Tage	N	73 kg
3) W.P.	männl.	24	R	49 Tage	N	70 kg
4) S.P.	männl.	24	R	37 Tage	N	73 kg
5) M.M.	weibl.	23	N	19 Tage	R	52 kg
6) S.C.	weibl.	23	N	31 Tage	R	60 kg
7) H.H.	weibl.	24	N	27 Tage	R	65 kg
8) B.W.	männl.	27	N	24 Tage	R	80 kg

jedesmal gewechselt.

D. Ergebnisse

1. Vergleich der Steady-state Spiegel im Plasma und in den Erythrocyten nach subchronischer Gabe

In den Abb.1-11 sind die Lithium-Konzentrationen unter Retardkapseln und Normaltabletten sowohl im Plasma als auch in den Erythrocyten zum Vergleich übereinandergezeichnet. Die Tab. 2-4 zeigen die nachstehend ausgeführten Ergebnisse der einzelnen Vps in der Übersicht.

Vp 1: B.U.

Bei der Probandin wird der höchste Spiegel unter Retard am Tag 6 mit 0.5 mval/l erreicht, unter Quilonum beträgt der Spitzenspiegel 0.53 mval/l am Tag 5. Die mittleren steady-state-Konzentrationen (Durchschnitt der Tage 5-8) betragen 0.45 mval/l unter Retard und 0.53 mval/l unter Quilonum gleicher Dosierung. Bei dieser Probandin wird im Gegensatz zum Durchschnitt, der Gleichgewichtszustand etwa zur gleichen Zeit erreicht, nämlich ab Tag 4, 2 Tage nach Beginn chronischer Lithiumeinnahme. Ab diesem Zeitpunkt bleibt der Plasmaspiegel bei Normaltabletten praktisch unverändert, während bei Retardverabfolgung noch geringe Schwankungen feststellbar sind. Die Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten weisen zwischen beiden Präparaten geringfügige Unterschiede auf.

Vp 2:L.E.

Der höchste Retardspiegel von 0.50 mval/l wird hier bereits am Tag 5 erreicht, bei Quilonum am Tag 8 mit 0.74 mval/l. Nach Erreichen des steady-state liegen die 12-Stunden Lithium Werte etwas niedriger als bei Normaltabletten (0.49 vs. 0.65 mval/l). Ein prozentual vergleichbarer Unterschied besteht auch hinsichtlich der Erythrocytenkonzentration bei beiden Präparaten.

Vp 3: P.W.

Bei Gabe von Normaltabletten stellt sich bei diesem Probanden kein stabiler steady-state ein. Nach einem initialen Gipfel fällt der 12-Stunden Lithium-Wert wieder zurück (von 0.66 mval/l am Tag 4 auf 0.45 mval/l) und erreicht am Tag 8 mit 0.55 mval/l einen neuen Gipfel. Für eine Ursache in evtl. Resorptionsunterschieden ergibt sich etwa aus den Nebenwirkungen kein Hinweis, auch nicht aus der Urinausscheidung, die am Tag 6 mit einer Ausscheidung von 26.74 mval/l über 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Unter Gabe von Retardkapseln wird das Maximum des Serumspiegels an Tag 6 mit 0.56 mval/l erreicht; ein stabiler steady-state stellt sich hier am Tag 5 ein, am Tag 8 sind die Werte bei Normal- und Retardpräparat nahezu identisch. Bei diesem Probanden ist im Gegensatz zu Vp 1 und 2 die mittlere steady-state Konzentration unter Retard mit 0.55 mval/l etwas höher als unter Quilonum mit 0.47 mval/l.

Vp 4: P.Sch.

Hier liegt dagegen wieder der Durchschnitt der Tag 5-8 unter Retard mit 0.47 mval/l niedriger als unter Quilonum mit 0.51 mval/l. Das Maximum des Lithiumspiegels unter Retard wird am Tag 7 mit 0.55 mval/l erreicht, unter Quilonum am Tag 6 mit 0.54 mval/l. Wie auch im statistischen Durchschnitt beobachtet, dauert bei Gabe von Retardkapseln das Erreichen des steady-state etwas länger als bei Normaltabletten. Auch hier liegen die steady-state Werte mit einem Durchschnitt von 0.22 mval/l unter Quilonum intraerythrocytär wie bei allen Probanden deutlich unter den Plasmaspiegeln. Die Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten unter Retard wurden bei diesem Probanden nicht ermittelt.

Vp 5: M.M.

Der Verlauf der Lithiumkonzentrationen im Plasma nach Gabe von Normaltabletten zeigt eine typische Charakteristik: Nach Erreichen des steady-state, was bei beiden Präparaten etwa die gleiche Zeitdauer erfordert (Unter Normaltablet-

ten an Tag 6- unter Retard bereits ab Tag 5), liegen die Retardtabletten wiederrum hinsichtlich der 12-Stunden Lithium Werte geringfügig unter den bei Normaltabletten beobachteten (Durchschnitt Quilonum 0.63 mval/l, Durchschnitt Retard 0.57 mval/l). der höchste Spiegel liegt bei Quilonum an Tag 7 mit 0.63 mval/l, bei Retard mit 0.65 mval/l an Tag 8. Bei dieser Probandin sind die relativ hohen intraerythrocytären Lithiumkonzentrationen mit einem Durchschnitt (Tag 5-7) von 0.35 mval/l auffällig, der individuelle Quotient aus intra- und extrazellulärer Lithiumkonzentration beträgt hier für Quilonum 0.56 und für Retard 0.55.

Vp 6: C.S.

Die Zeitdauer bis zum Erreichen des steady-state ist unter Retard (ab Tag 6) wieder etwas länger als bei der Normaltablette (ab Tag 5), wobei man hier von einem regelrechten "steady-state" wegen der starken Schwankungen, ebenso wie bei Vp 3, wo unter Quilonum auch stärkere Schwankungen als unter Retard auftraten, nicht sprechen kann. Diese Probandin hat die höchsten Werte, sowohl bei Retard als auch bei Quilonum. Ein Zusammenhang mit einem etwaigen geringeren Körpergewicht scheint unwahrscheinlich, da diese Vp mit einem Gewicht von 60 kg über dem von Vp 1 (58kg) und Vp 5 (52kg) lag. Auch die Maxima liegen mit 0.70 mval/l am Tag 6 bei Retard und 0.77 mval/l am Tag 6 unter Normaltablette deutlich höher als bei allen anderen Probanden. Die mittlere Erythrocytenkonzentration ist unter Retard bei dieser Vp auch am höchsten mit 0.33 mval/l, weshalb auch hier der höchste Erythrocyten-Plasma Quotient von 0.56 gemessen wurde. Auch unter Quilonum ist die mittlere Erythrocytenkonzentration mit 0.35 mval/l höher als bei den anderen Probanden.

Vp 7: H.H.

Diese Probandin erhielt, wie bereits erwähnt, eine geringere Dosierung an Normaltabletten (statt 32.4 mval nur 24 mval), weshalb auch allgemein niedrigere Werte gemessen wurden. Die Dosierung von Retard war wie bei den anderen Vp 32.4 mval

täglich.

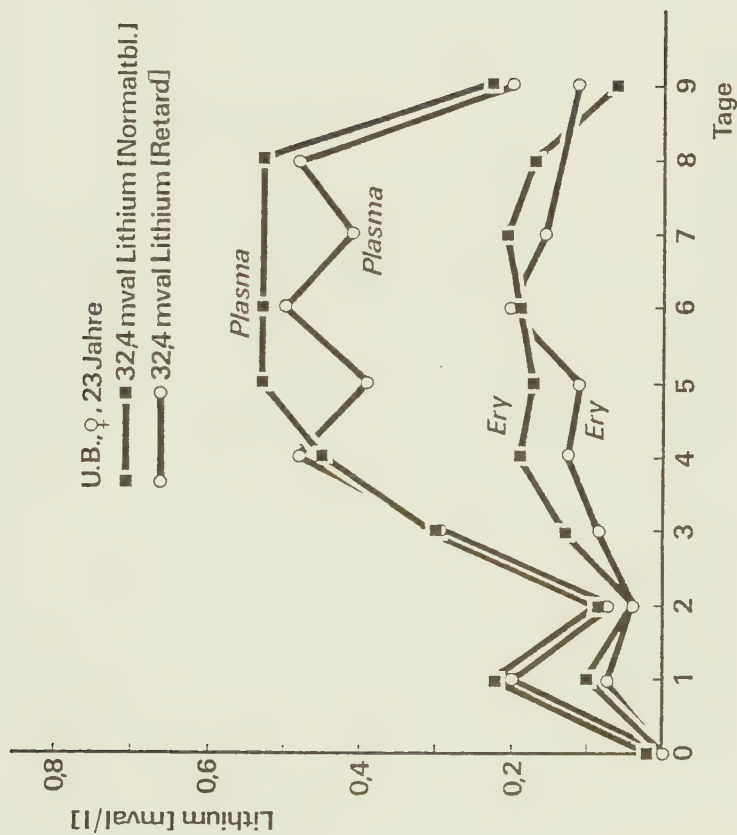
Die Probandin erreicht bei beiden Präparaten ihre höchsten steady-state-Spiegel am Tag 7 (Retard 0.55 mval/l und Normaltablette 0.50 mval/l). Auch hier fällt bei Quilonum ein stärkeres Schwanken im "steady-state" auf, was bei dieser Probandin jedoch auch unter Retard der Fall ist. Aufgrund der unterschiedlichen Dosierung wurden die Versuchsergebnisse dieser Vp, auch was die intraerythrocytären Lithiumkonzentrationen angeht, nicht in die Mittelwertberechnungen mitbezogen.

Vp 8: W.B.

Auch dieser Proband erhielt eine geringere Dosierung, die der von Vp 7 entsprach (siehe dort).

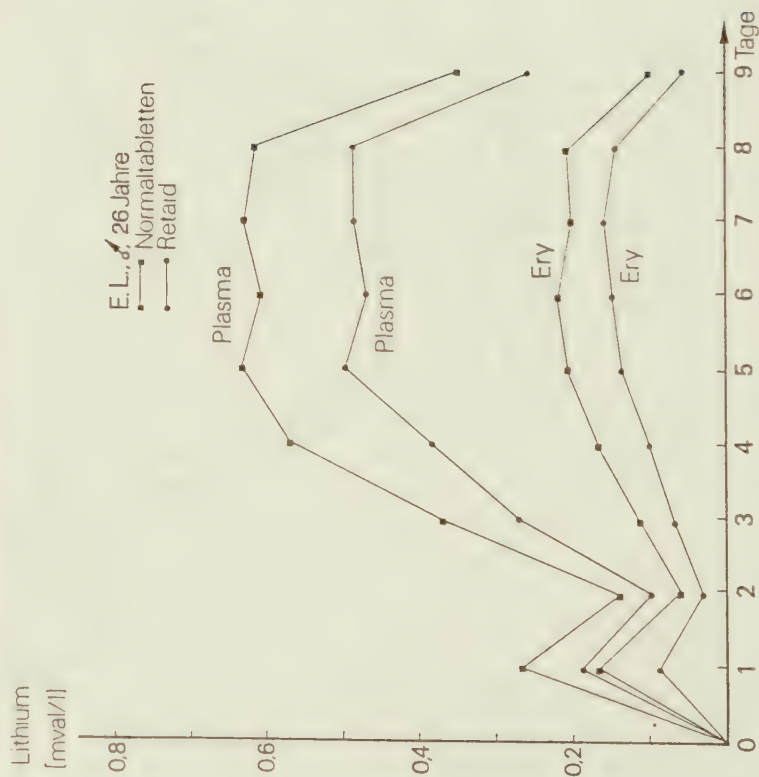
Wohl im wesentlichen aufgrund der Dosierungsunterschiede betragen die steady-state Konzentrationen bei Retardtabletten im Durchschnitt 0.58 mval/l, bei Quilonum dagegen nur 0.40 mval/l. Das Maximum im Serumspiegel wird auch bei diesem Probanden unter Retard später erreicht (Tag 8: 0.66 mval/l vs. 0.43 mval/l am Tag 7 unter Quilonum). Der Konzentrationsverlauf in den Erythrocyten wurde nur für Normaltabletten ermittelt.

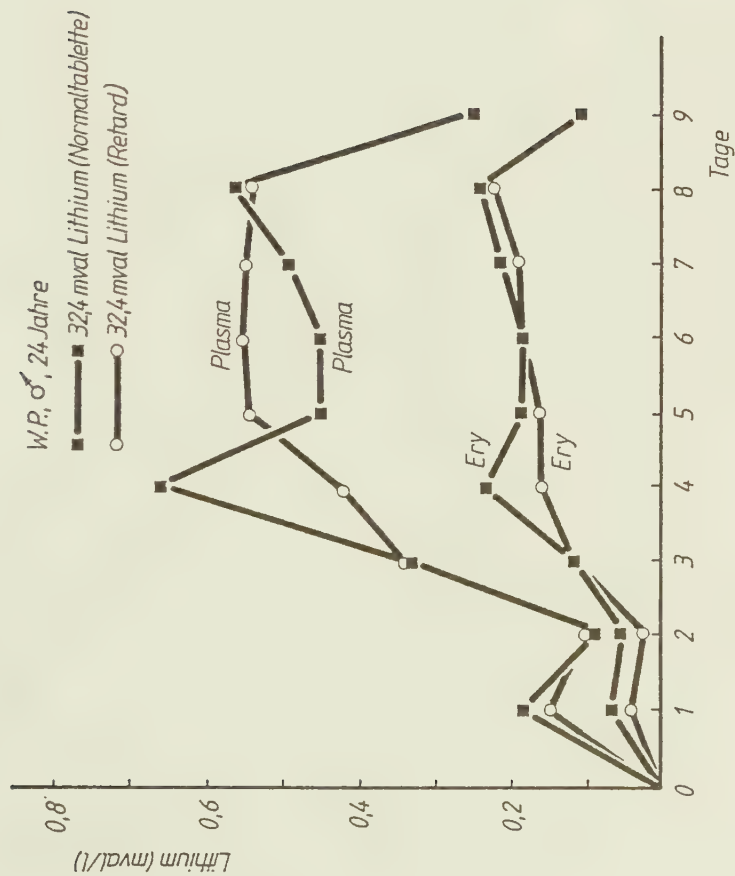
Abbildung 1

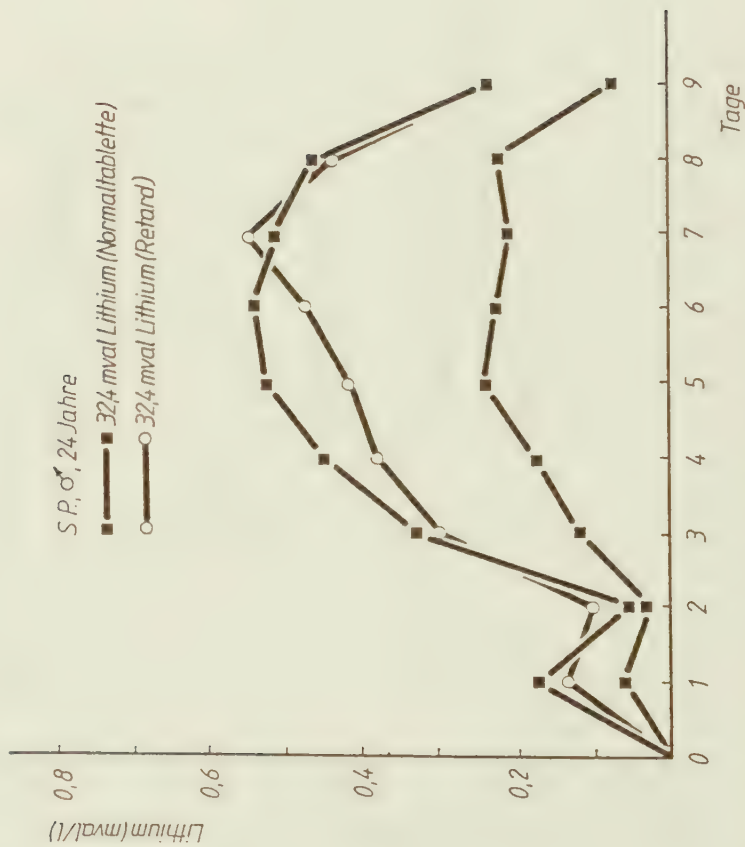


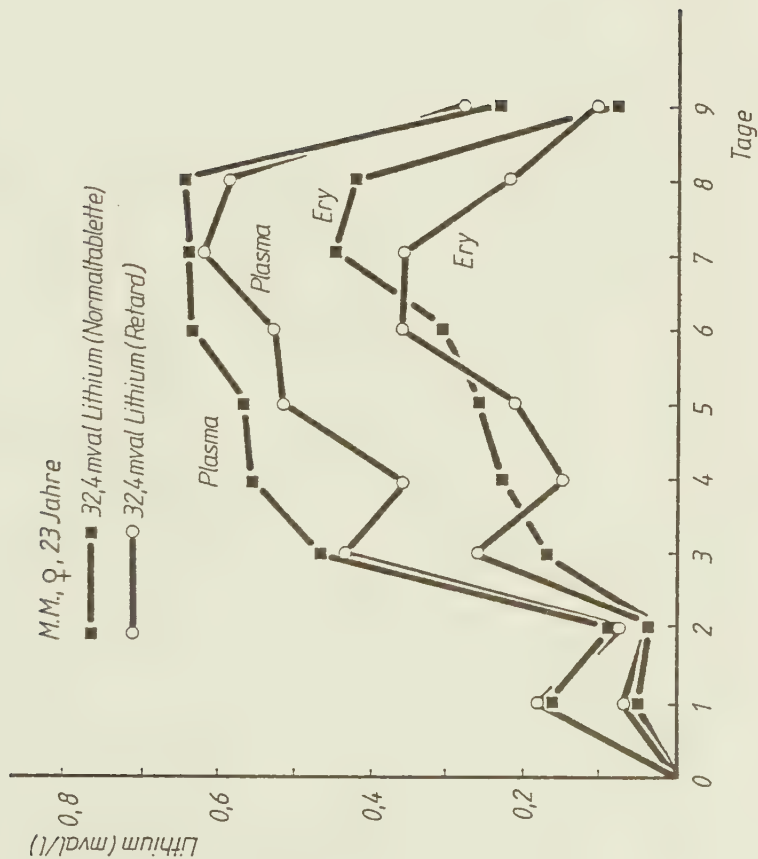
LITHIUMKONZENTRATIONEN IM PLASMA UND IN DEN ERYTHROZYTEN WÄHREND SUBCHRONISCHER LITHIUMGABE (12 STUNDEN NACH TABLETTENEINNAHME)

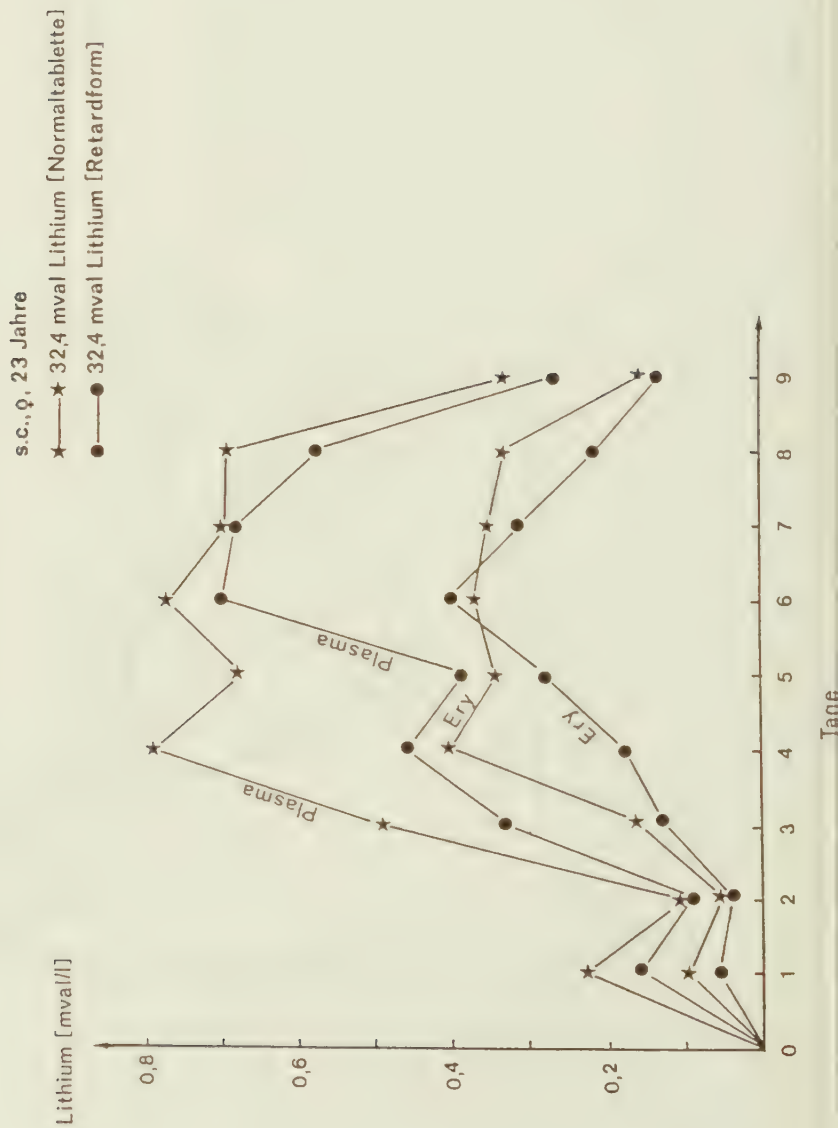
Abbildung 2











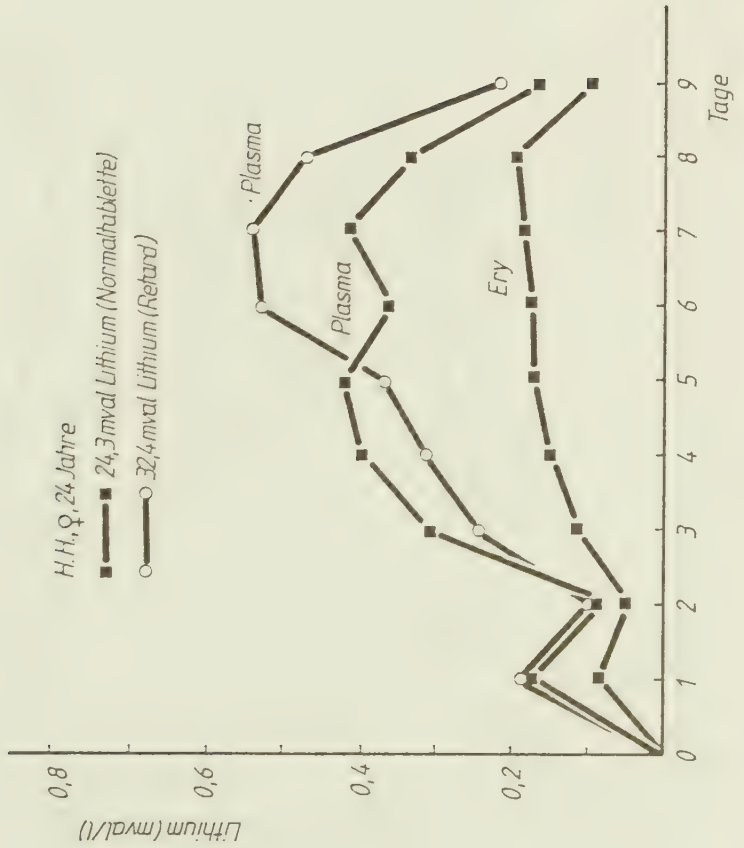
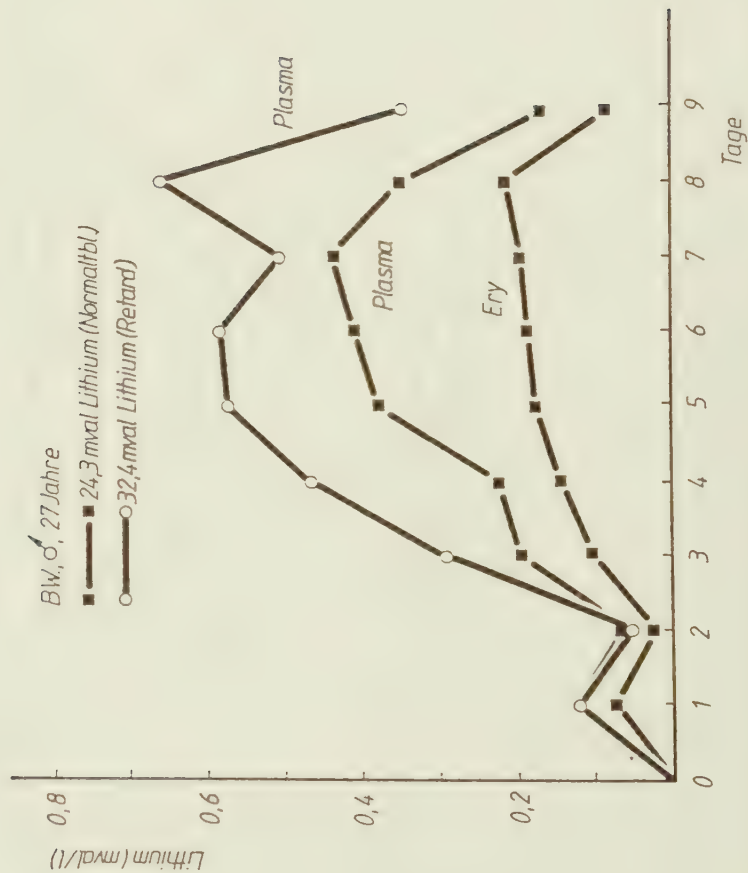
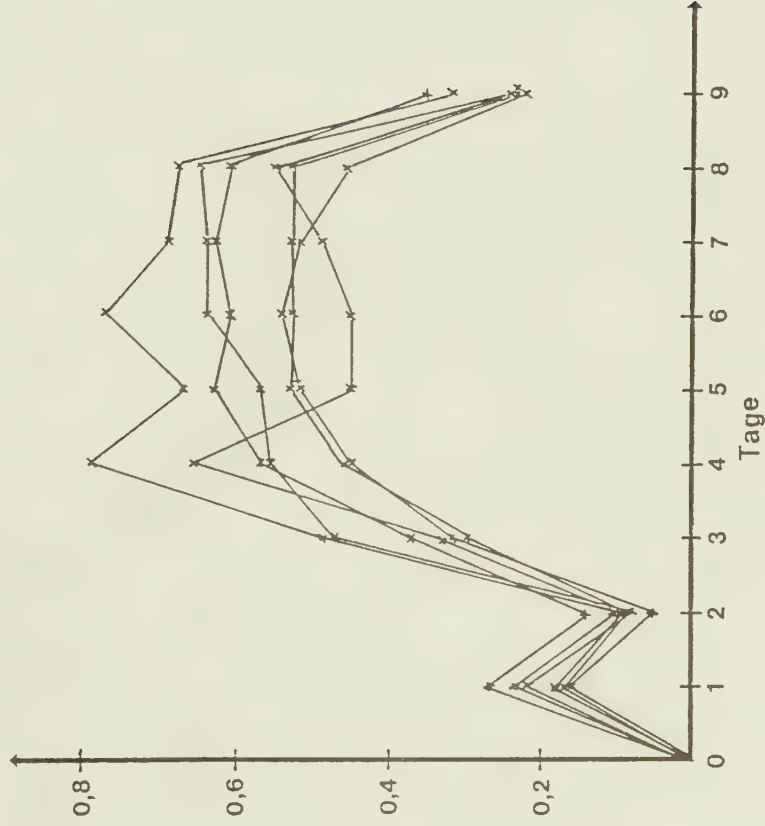


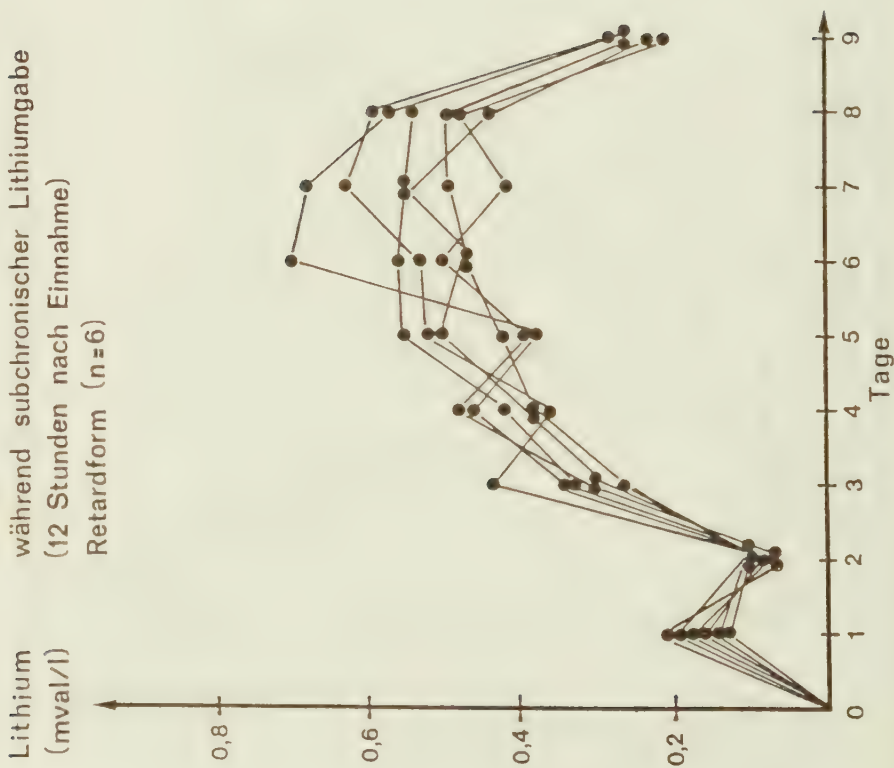
Abbildung 8



Lithiumkonzentrationen im Plasma
während subchronischer Lithiumgabe
[12 Stunden nach Tabletteneinnahme]
Normaltabletten [n=6]

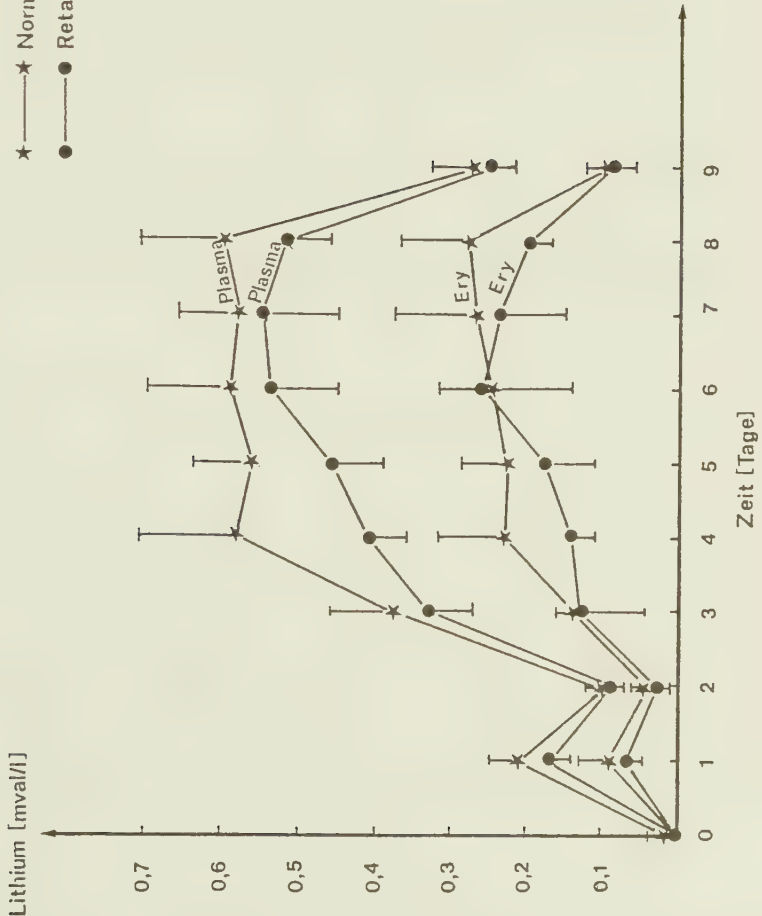


Lithiumkonzentrationen im Plasma
während subchronischer Lithiumgabe
(12 Stunden nach Einnahme)
Retardform (n=6)



Lithium - 12 Stunden - Werte
[Mittelwerte $\pm$ SD, n=6]

★ — Normaltabletten
● — Retardform



Lithiumspiegel Plasma und Erys, steady-state T 5 - T 8									
VP	Quilonum Plasma (mval/l)				Quilonum Erys (mval/l)				
1	T5: 0.53	T6: 0.53	T7: 0.53	T8: 0.53	T5: 0.17	T6: 0.19	T7: 0.20	T8: 0.17	
2	T5: 0.63	T6: 0.61	T7: 0.63	T8: 0.74	T5: 0.21	T6: 0.21	T7: 0.20	T8: 0.28	
3	T5: 0.45	T6: 0.45	T7: 0.49	T8: 0.55	T5: 0.18	T6: 0.18	T7: 0.21	T8: 0.23	
4	T5: 0.52	T6: 0.55	T7: 0.52	T8: 0.46	T5: 0.24	T6: 0.22	T7: 0.21	T8: 0.22	
5	T5: 0.57	T6: 0.64	T7: 0.64	T8: 0.65	T5: 0.26	T6: 0.31	T7: 0.45	T8: 0.42	
6	T5: 0.67	T6: 0.77	T7: 0.69	T8: 0.68	T5: 0.34	T6: 0.37	T7: 0.35	T8: 0.33	
7	T5: 0.42	T6: 0.36	T7: 0.50	T8: 0.33	T5: 0.17	T6: 0.17	T7: 0.18	T8: 0.19	
8	T5: 0.37	T6: 0.40	T7: 0.43	T8: 0.34	T5: 0.17	T6: 0.18	T7: 0.19	T8: 0.21	
	Retard Plasma (mval/l)				Retard Erys (mval/l)				
1	T5: 0.39	T6: 0.50	T7: 0.41	T8: 0.48	T5: 0.11	T6: 0.20	T7: 0.14	T8: 0.18	
2	T5: 0.50	T6: 0.46	T7: 0.49	T8: 0.49	T5: 0.14	T6: 0.15	T7: 0.16	T8: 0.15	
3	T5: 0.55	T6: 0.56	T7: 0.56	T8: 0.54	T5: 0.16	T6: 0.18	T7: 0.19	T8: 0.22	
4	T5: 0.42	T6: 0.47	T7: 0.55	T8: 0.44					
5	T5: 0.52	T6: 0.53	T7: 0.63	T8: 0.59	T5: 0.21	T6: 0.37	T7: 0.36	T8: 0.22	
6	T5: 0.38	T6: 0.70	T7: 0.68	T8: 0.57	T5: 0.28	T6: 0.40	T7: 0.31	T8: 0.21	
7	T5: 0.42	T6: 0.53	T7: 0.55	T8: 0.47					
8	T5: 0.57	T6: 0.58	T7: 0.50	T8: 0.66					

Tabelle 2

Tabelle 2

Tabelle 3
Lithiumkonzentration in Plasma und Erythrocyten, intra/
extrazellulärer Lithiumquotient
steady-state T 5 - T 8

Quilonum				Retard		
VP	MW Erys T5-T8	MW Plasma T5-T8	Ery/Plasma- Quotient	MW Erys T5-T8	MW Plasma T5-T8	Ery/Plasma- Quotient
1	0.18±0.02	0.53±0.00	0.4	0.16±0.04	0.45±0.05	0.31
2	0.23±0.04	0.65±0.06	0.35	0.15±0.08	0.49± 0.02	0.31
3	0.20±0.02	0.48±0.05	0.42	0.19±0.03	0.55± 0.01	0.35
4	0.22±0.01	0.51±0.04	0.43	————	0.47± 0.05	——
5	0.36±0.09	0.63±0.04	0.57	0.29±0.09	0.57± 0.05	0.51
6	0.35±0.02	0.70±0.05	0.50	0.30±0.09	0.58± 0.15	0.52
MW± SD	0.35±0.07	0.58±0.09		0.22±0.09	0.52± 0.06	

1=Quilonum 2=Retard		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
		Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery	Pl Ery
Vp 1	1	022 01	008 004	03 013	045 019	053 017	053 019	053 02	053 017	022 006
	2	021 008	007 004	03 009	048 013	039 011	05 02	041 014	048 018	02 011
Vp 2	1	027 017	014 006	037 011	057 017	063 021	061 021	063 02	074 028	035 01
	2	019 009	01 003	027 007	038 01	05 014	05 02	041 014	048 018	026 006
Vp 3	1	018 006	009 005	033 011	066 023	045 018	045 018	049 021	055 023	024 01
	2	015 004	010 002	034 011	042 016	055 016	056 018	056 019	054 022	-- --
Vp 4	1	017 006	005 003	032 012	045 017	052 024	055 022	052 021	046 022	023 007
	2	014 --	01 --	03 --	038 --	042 --	047 --	055 --	044 --	023 --
Vp 5	1	017 005	008 003	047 017	056 023	057 026	064 031	064 045	065 042	023 008
	2	018 007	007 003	044 027	036 015	052 021	053 037	063 036	059 022	028 01
Vp 6	1	023 01	01 005	049 016	079 04	067 034	077 037	069 035	068 033	032 015
	2	016 006	009 004	033 013	046 018	038 028	07 04	068 031	057 021	026 013
Vp 7	1	018 009	009 005	031 011	04 015	042 017	036 017	05 018	033 019	016 009
	2	011 --	01 --	036 024	036 031	042 037	053 --	055 --	047 --	021 --
Vp 8	1	012 007	006 002	019 01	022 014	037 017	04 018	043 019	034 021	016 008
	2	012 004	005 003	029 009	046 --	057 --	058 --	05 --	066 --	025 034

MW Vp 1-6	I	021 009	009 003	038 013	058 023	056 023	059 025	058 027	06 028	027 009
SD Vp 1-6		004 004	003 002	008 003	013 009	008 006	011 008	008 011	011 009	006 003
MW Vp 1-6	2	017 007	009 003	033 013	041 014	046 018	054 027	054 023	052 02	025 01
SD Vp 1-6		003 002	015 001	006 008	005 003	007 007	008 011	011 010	006 002	003 003

2. Lithium-Pharmakokinetik am Tag 7, während subchronischer Lithiumgabe

Abb. 12-19 zeigt die Lithiumkonzentrationen im Verlauf des T 7 für die einzelnen Vp. Abb. 20 und 21 zeigt die Lithiumkonzentrationen im Plasma am Tag 7 für Vp 1-6 übereinandergezeichnet. Abb. 22 die Mittelwertskurve für Plasma und Retard mit SD. Tab. 5 zeigt die Plasmaspitzen Spiegel am T 7 und Tab. 6 die Einzelmeßwerte im Verlauf des T 7 bei Vp 1-6.

Vp 1: B.U.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede der Konzentrationspitzen bei Quilonum und Retard (9.30: Serumpitze von 1.01 mval/l bei Normaltablette und 10.00: Serumpitze von 0.56 mval/l bei Retard, sowie verzögerte Anstiege unter Retard. Die Fluktuation (Unterschied Minimal-Maximalspiegel während eines Dosisintervalls) des Lithium-Plasma-Spiegels unter Retard ist sehr gering, Die unter Normaltabletten beobachteten Konzentrationsspitzen (bis zu 0.54 mval/l bereits um 9⁴⁵ sind ungewöhnlich und möglicherweise Ergebnis eines Artefakts.

Vp 2: L.E.

Auch bei diesem Probanden sind unter Normaltabletten deutliche Serumpitzen zu beobachten (um 10.00 0.97 mval/l und um 14.30 0.94 mval/l), während der Gipfel unter Retardkapseln bei 0.61 mval/l um 12.00 liegt. Der Kurvenverlauf unter Einnahme von Retardtabletten ist ebenfalls gleichmäßiger mit nur geringen Fluktuationen. Hinsichtlich der Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten ist bei beiden Präparaten ein gleichmäßiger Verlauf ohne wesentliche Fluktuationen zu verzeichnen.

Vp 3: P.W.

Die sonst beobachteten starken Fluktuationen der Lithium-Plasmakonzentration nach Gabe von Normaltabletten sind bei diesem Probanden wesentlich geringer ausgeprägt; der Quilonum-Gipfel um 9.45 bei 0.8 mval/l liegt näher am Retardgipfel um 10.45 bei 0.65 mval/l als bei den anderen Vp. Erst am Abend, nach Einnahme der größeren Dosis der Normaltabletten (2 Tabletten = 16.2 mmol Lithium um 21.00), ist

ein deutlicher Anstieg der Lithium-Plasmakonzentration zu verzeichnen, bei Retardtabletten abermals ein gleichmäßiger Verlauf ohne größere Fluktuationen. Der Unterschied in den Erythrocytenkonzentrationen zwischen beiden Präparaten ist, abgesehen von dem allgemein beobachteten Phänomen, daß unter Retard der Anstieg der Lithiumkonzentrationen später erfolgt- hier: 10. 30 vs 11.30-, nur gering.

Vp 4: P.Sch.

Auch bei diesem Probanden liegt bei beiden Präparaten ein typischer Verlauf der Lithium-Plasmakonzentrationen vor. Auch hier liegt der Quilonum-Gipfel deutlich höher und früher (0.83 mval/l um 9.45), als unter Retard (0.65 mval/l um 11.00). Bei diesem Probanden wurde der Kurvenverlauf nach Einnahme der höheren Dosis Retard - 2Kapseln = 21.6 mval Lithium um 21.00- bis 2.00 morgens weiterverfolgt, wobei sich auch hier der Konzentrationsanstieg langsamer und geringer als unter Quilonum einstellte. Die Erythrocytenwerte wurden nur für Normaltabletten ermittelt und weisen keine Besonderheiten auf.

Vp 5: M.M.

Bei dieser Probandin liegt ebenfalls ein charakteristischer Kurvenverlauf für beide Präparate vor. Die Probandin zeigt die höchsten Serumspitzen, sowohl bei Quilonum mit 1.12 mval/l um 10.00, als auch bei Retard mit 0.77 mval/l um 10.45, von allen Probanden. Auch die Erythrocytenkonzentrationen sind insgesamt höher als bei den meisten der Probanden, außer Vp 6, die etwa dieselben Maxima erreicht. Wie bei Vp 5 ist um 2.00 morgens das Maximum des Serumspiegels nach 21.00-Einnahme für Retard noch nicht erreicht.

Vp 6: C.S.

Ebenso diese Probandin weist vergleichsweise hohe Serumspitzen auf (Quilonum: 1.11 mval/l um 14.00 nach 13.00-Einnahme und Retard: 0.77 mval/l um 10.15 nach der 9.00-Einnahme). Insgesamt zeigt sich auch hier ein typischer Kurvenverlauf. Nach Gabe von Normaltabletten erfolgt ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration, der unter Retardkapseln gleichmäßiger und geringer verläuft. Die Messungen bis 2.00 früh nach Ein-

nahme der höheren Retarddosis um 21.00 zeigen auch hier die Verzögerung des Lithiumanstiegs unter Retard sowie die geringere Endkonzentration (Retard: Maximum um 1.00 bei 0.54 mval/l, Quilonum: Maximum um 23.00 mit 0.8 mval/l). Die ebenfalls relativ hohen Erythrocytenkonzentrationen der Probandin zeigen einen ganz ähnlichen Verlauf.

Vp 7: H.H.

Der Plasmaspiegelverlauf nach Gabe von Retardtabletten ist sehr gleichmäßig, es sind keine nennenswerten Fluktuationen zu beobachten. Die Kurve der Normaltabletten zeigt ebenfalls einen typischen Verlauf. Die Spitzenspiegel unter Quilonum sind trotz der geringeren Dosierung bei dieser Probandin (sie erhielt nur 3 Tabletten täglich = 24.3 mval Lithium/ die), mit 0.89 mval/l und 0.85 mval/l kaum niedriger als bei Vp 2,3 und 4. Der Retard-Plasmaspiegel am Tag 7 wurde bei dieser Probandin bis 5.00 früh gemessen. Das Maximum nach der 21.00-Einnahme wird erst um 3.00 früh erreicht mit 0.62 mval/l. Um 5.00 früh ist der Plasmaspiegel erst auf 0.59 mval/l gefallen. Bei den Erythrocyten wurde ebenfalls nur der Konzentrationsverlauf nach Gabe von Normaltabletten ermittelt.

Vp 8: W.B.

Auch hier zeigt sich unter Retardkapseln ein gleichmäßiger Plasmaspiegelverlauf ohne größere Fluktuationen. Für Normaltabletten zeigen sich, wie bei den anderen Vp deutliche Konzentrationsspitzen, die allderdings wegen der geringeren Dosierung von ebenfalls nur 3 Normaltabletten (siehe Vp 7), mit 0.68 mval/l um 10.00 und 0.72 mval/l um 14.00 deutlich niedriger als bei den anderen Probanden liegen. Der Konzentrationsverlauf in den Erythrocyten ist auch nur für Normaltabletten angegeben. Hier zeigt sich, wie bei den anderen Vp ein im Vergleich zum Plasma verzögerter Konzentrationsanstieg und allgemein niedrigere Konzentrationen (Gipfel erst um 11.00 mit 0.3 mval/l).

Vp	Quilonum			Spitzenspiegel nach			Retard		
	9.00-Ein- nahme	13.00-Ein- nahme	21.00-Ein- nahme	9.00- Wert	9.00-Ein- nahme	21.00-Ein- nahme	9.00- Wert	21.00-Ein- nahme	9.00- Wert
1	1.01(10.30)	0.91(14.30)	1.08(22.30)	0.53	0.57(11.30)	0.55(23.00)	0.41		
2	0.87(10.00)	0.94(14.30)	0.98(22.00)	0.63	0.71(11.30)	0.56(23.00)	0.49		
3	0.80(10.00)	0.68(15.00)	0.91(23.00)	0.49	0.65(10.45)	0.53(22.00)	0.55		
4	0.83(9.45)	0.70(15.00)	0.90(22.30)	0.52	0.55(9.45)	0.49(2.00)	0.48		
5	1.05(10.15)	1.01(14.00)	1.20(23.00)	0.64	0.77(10.45)	0.64(2.00)	0.63		
6	1.09(10.00)	1.11(14.00)	0.80(23.00)	0.69	0.77(10.15)	0.54(1.00)	0.68		
* 7	0.89(10.30)	0.85(19.00)	0.84(22.30)	0.69	0.74(12.00)	0.62(3.00)	0.55		
* 8	0.68(10.00)	0.71(14.00)	0.59(23.00)	0.43	0.62(11.00)	0.54(22.30)	0.50		

* geringere Dosierung von Quilonum als Vp 1-6:
 3x1 Tabl. Quilonum =24.3 mval Lithium
 Vp 1-6:4x1 Tabl. Quilonum=32.4 mval Lithium

$\bar{x}$									
Std.	0.88	1.5	1.75		2.08		2.0		
$\bar{x}$ Vp	0.94		0.98		0.67		0.50		

Tag 7 Lithium-Konzentrationen im Plasma(mval/l)

1= Normaltablette

2= Retardzubereitung

Vp 1-6

Tab.6

Vp1		Vp2		Vp3		Vp4		Vp5		Vp6		
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
9.00	0.53	0.41	0.63	0.49	0.49	0.55	0.52	0.48	0.64	0.63	0.69	0.6
9.15	0.63	0.37	0.66	0.51	0.56	0.54	0.53	0.45	0.75	0.6	0.68	0.6
9.30	1.01	0.42	0.78	0.48	0.76	0.55	0.7	0.4	0.9	0.61	0.92	0.7
9.45	0.8	0.47	0.81	0.53	0.8	0.57	0.83	0.5	1.03	0.64	1.04	0.7
10.00	0.75	0.56	0.87	0.54	0.8	0.56	0.77	0.47	1.12	0.75	1.09	0.7
10.15	0.8	0.55	0.86	0.54	0.73	0.58	0.72	0.47	1.05	0.76	1.05	0.7
10.30	0.75	0.56	0.84	0.53	0.72	0.58	0.68	0.5	1.0	0.75	0.97	0.7
10.45	0.78	0.55	0.84	0.55	0.72	0.65	0.65	0.58	1.01	0.77	0.94	0.7
11.00	0.76	0.56	0.79	0.55	0.69	0.65	0.66	0.65	0.95	0.72	0.87	0.7
11.30	0.75	0.57	0.78	0.71	0.68	0.63	0.59	0.57	0.86	0.77	0.89	0.7
12.00	0.69	0.54	0.75	0.61	0.61	0.64	0.54	0.6	0.85	0.73	0.84	0.6
13.00	0.62	0.51	0.69	0.54	0.56	0.64	0.53	0.56	0.77	0.68	0.75	0.6
13.30	0.67	0.73		0.53		0.54			0.97		0.79	
14.00	0.86	0.47	0.85	0.58	0.62	0.64	0.64	0.55	1.01	0.61	1.11	0.6
14.30	0.91	0.94		0.63		0.67			1.01		1.03	
15.00	0.83	0.48	0.88	0.57	0.68	0.63	0.7	0.52	0.92	0.59	0.95	0.6
16.00	0.66	0.78		0.63		0.61			0.81		0.84	
17.00	0.61	0.43	0.75	0.47	0.58	0.61	0.56	0.44	0.75	0.52	0.84	0.5
19.00	0.54	0.63		0.45		0.51			0.65		0.73	
21.00	0.5	0.39	0.57	0.48	0.42	0.46	0.46	0.41	0.59	0.44	0.64	0.4
21.30	0.6	0.4	0.73	0.49	0.67	0.46	0.68	0.42	1.22	0.4	0.64	0.5
22.00	0.95	0.47	0.98	0.51	0.61	0.53	0.84	0.43	1.3	0.39	0.7	0.4
22.30	1.08	0.51	0.96	0.54	0.75	0.53	0.9	0.44	1.17	0.42	0.75	0.4
23.00	1.08	0.55	0.92	0.56	0.91	0.53	0.87	0.44	1.20	0.48	0.8	0.4
23.30							0.46			0.54		0.4
24.00							0.39			0.56		0.4
1.00							0.42			0.6		0.4
2.00							0.49			0.64		0.4

- ★ Normaltabletten
● Retardtabletten

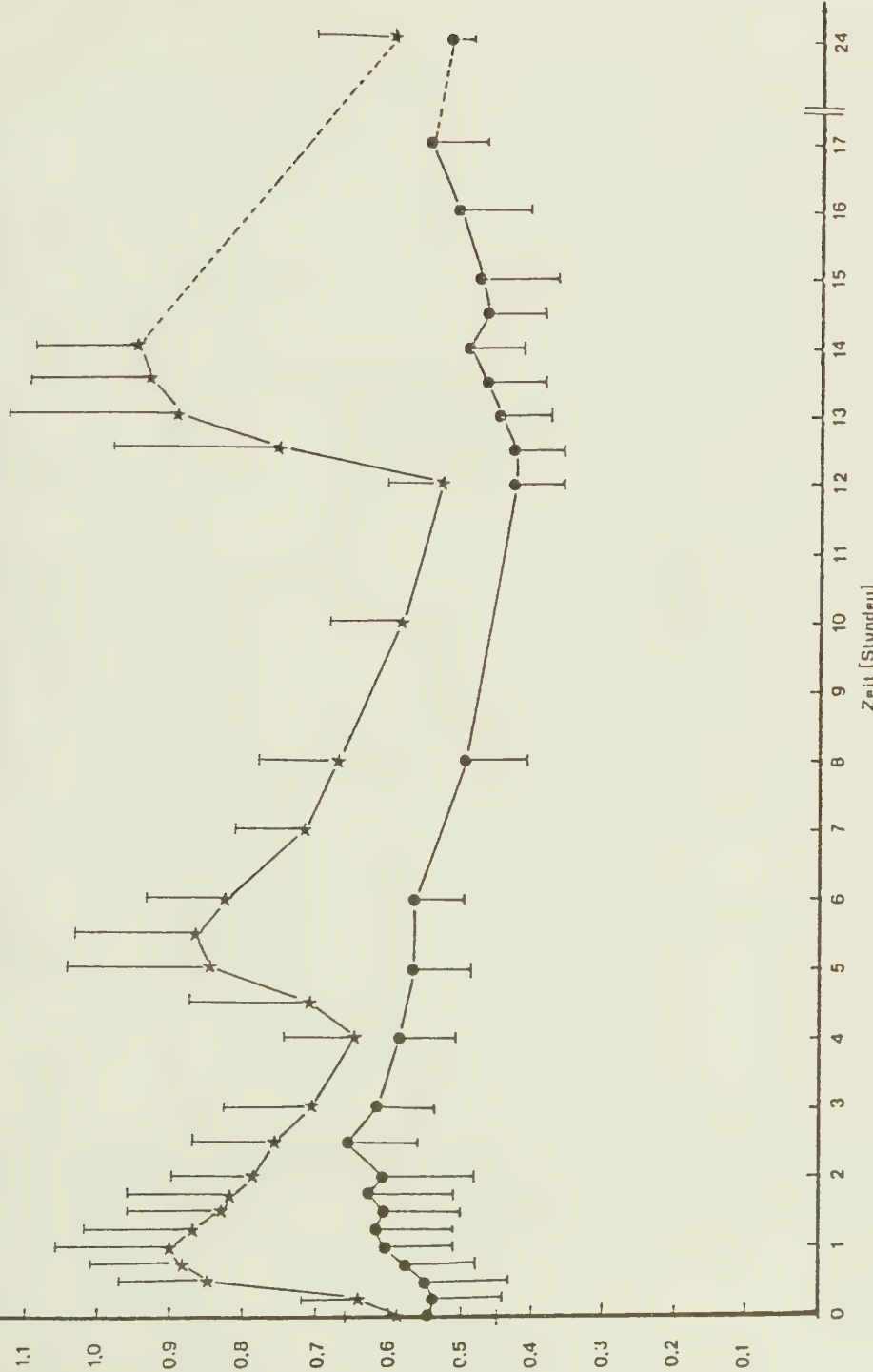
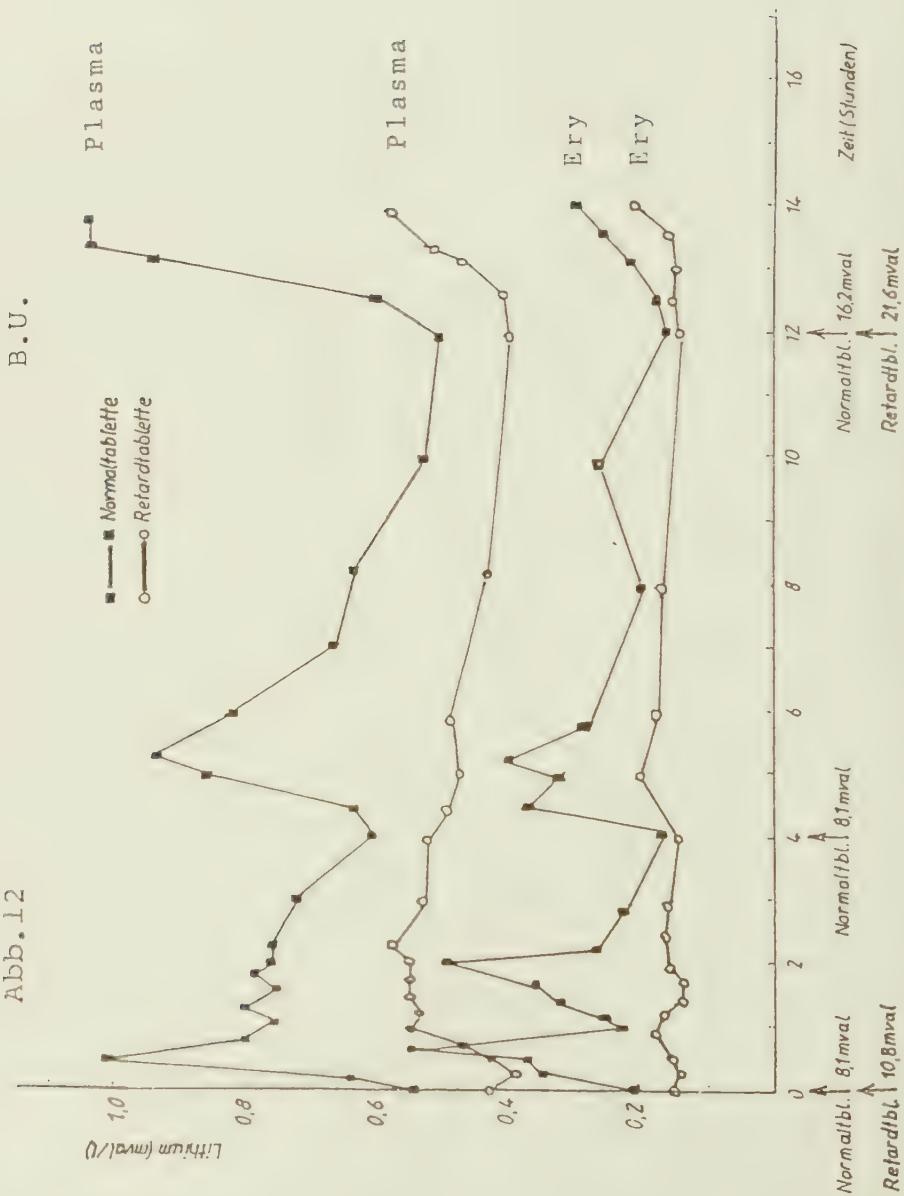


Abb. 12



ERYTHROCYTEN WÄHREND SUBCHRONISCHER EINNAHME VON LITHIUM

Abb. 13

Lithium
[mval/l]

E.L., 26 Jahre

—●— Normaltabletten
—●— Retardtabletten

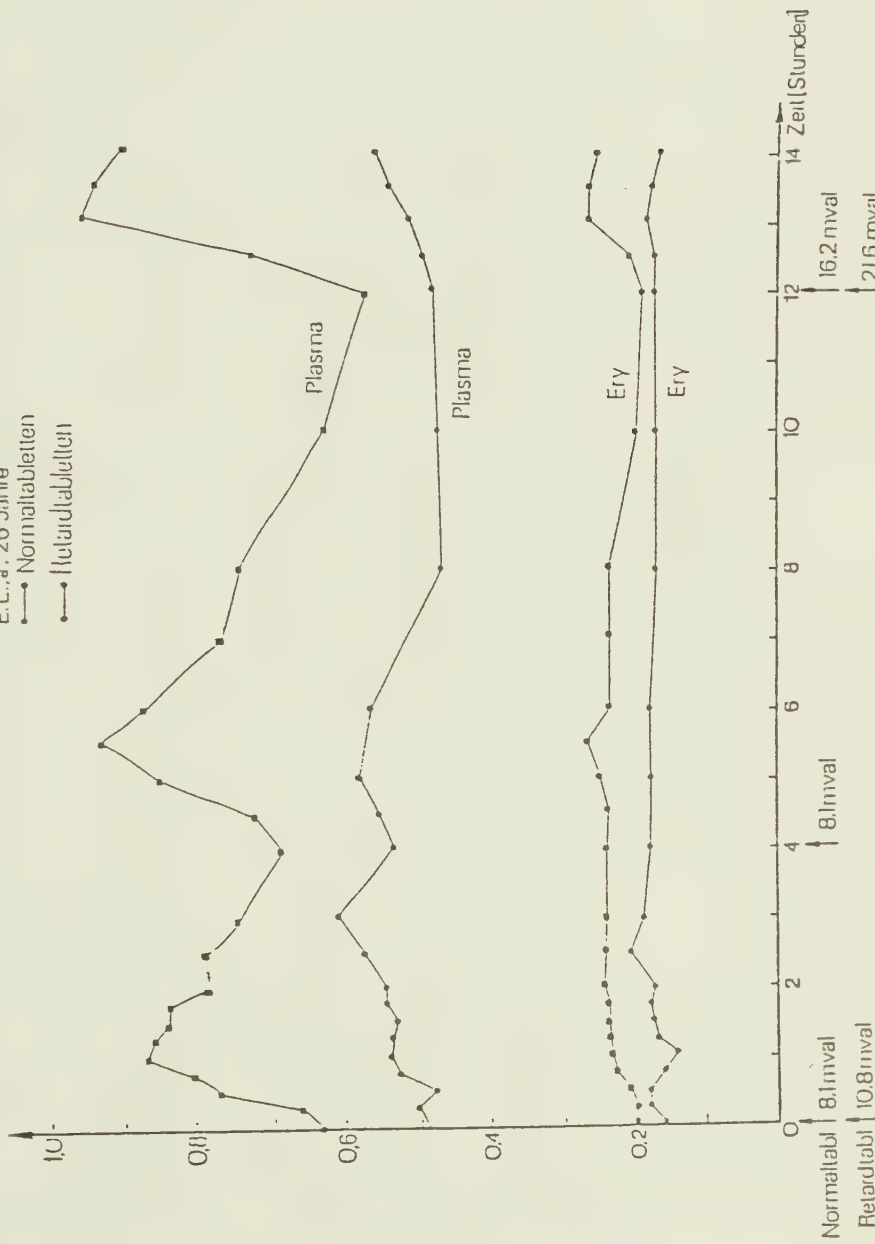


Abb. 14



S.P., 67, 24 Jahre

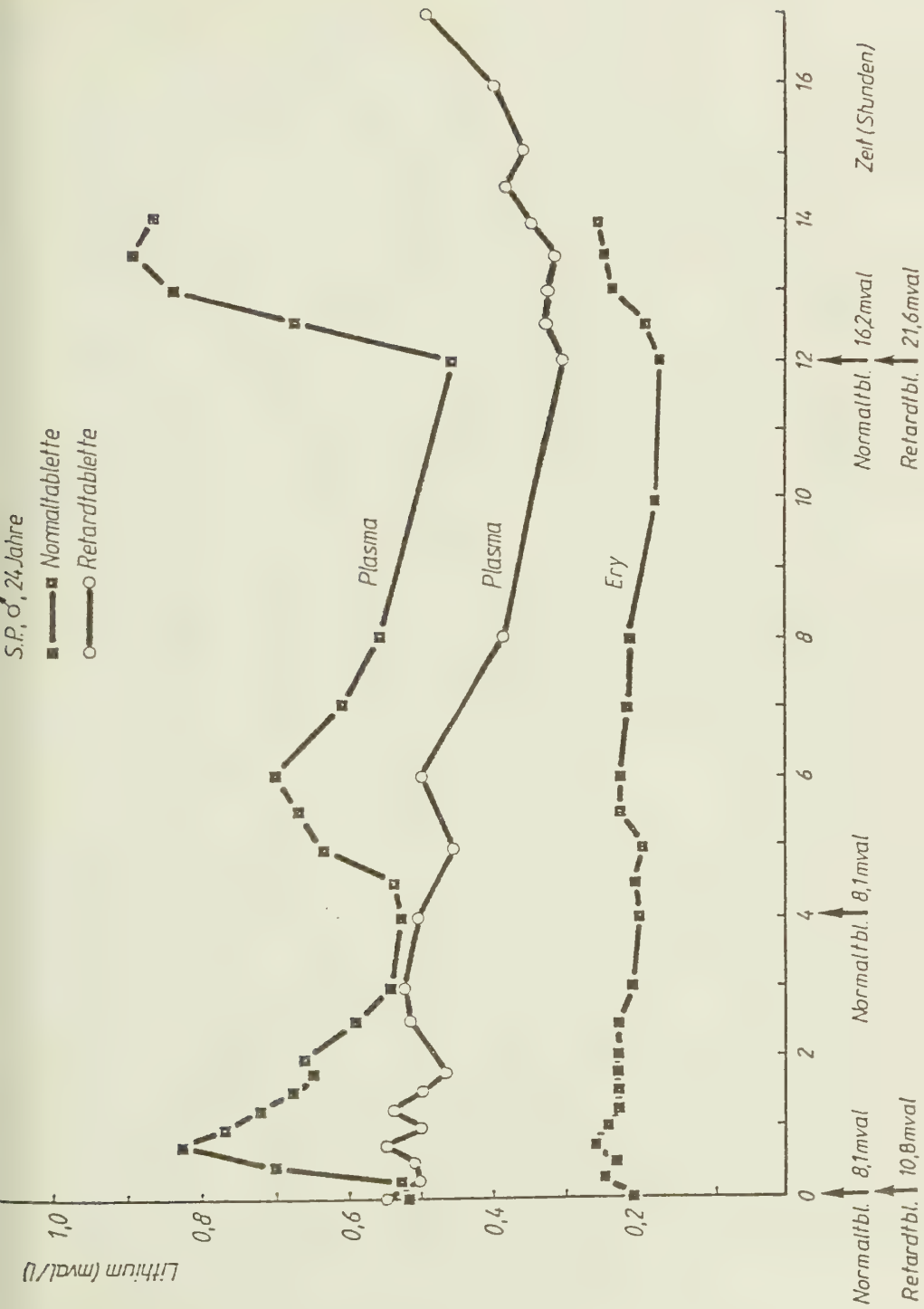
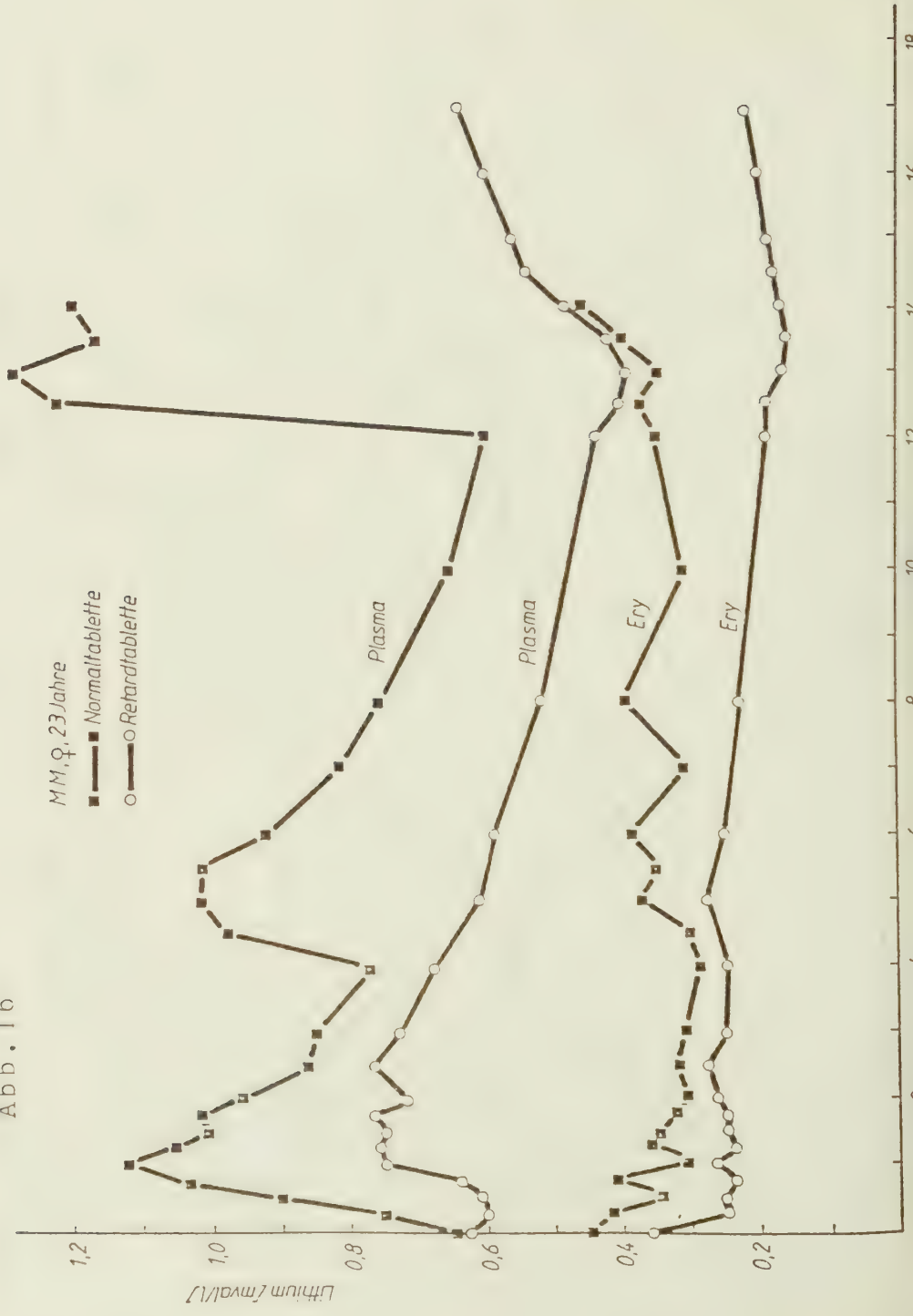


Abb. 16



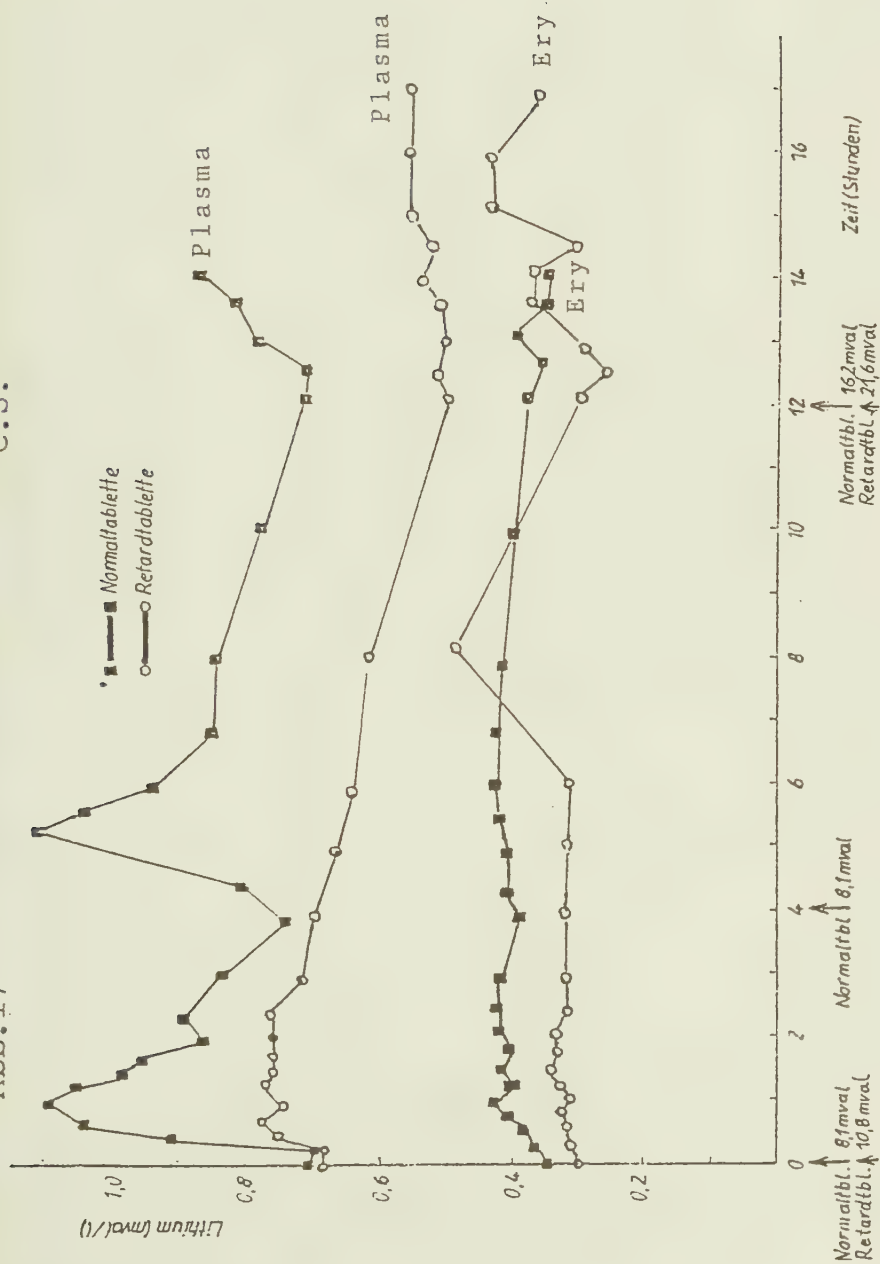
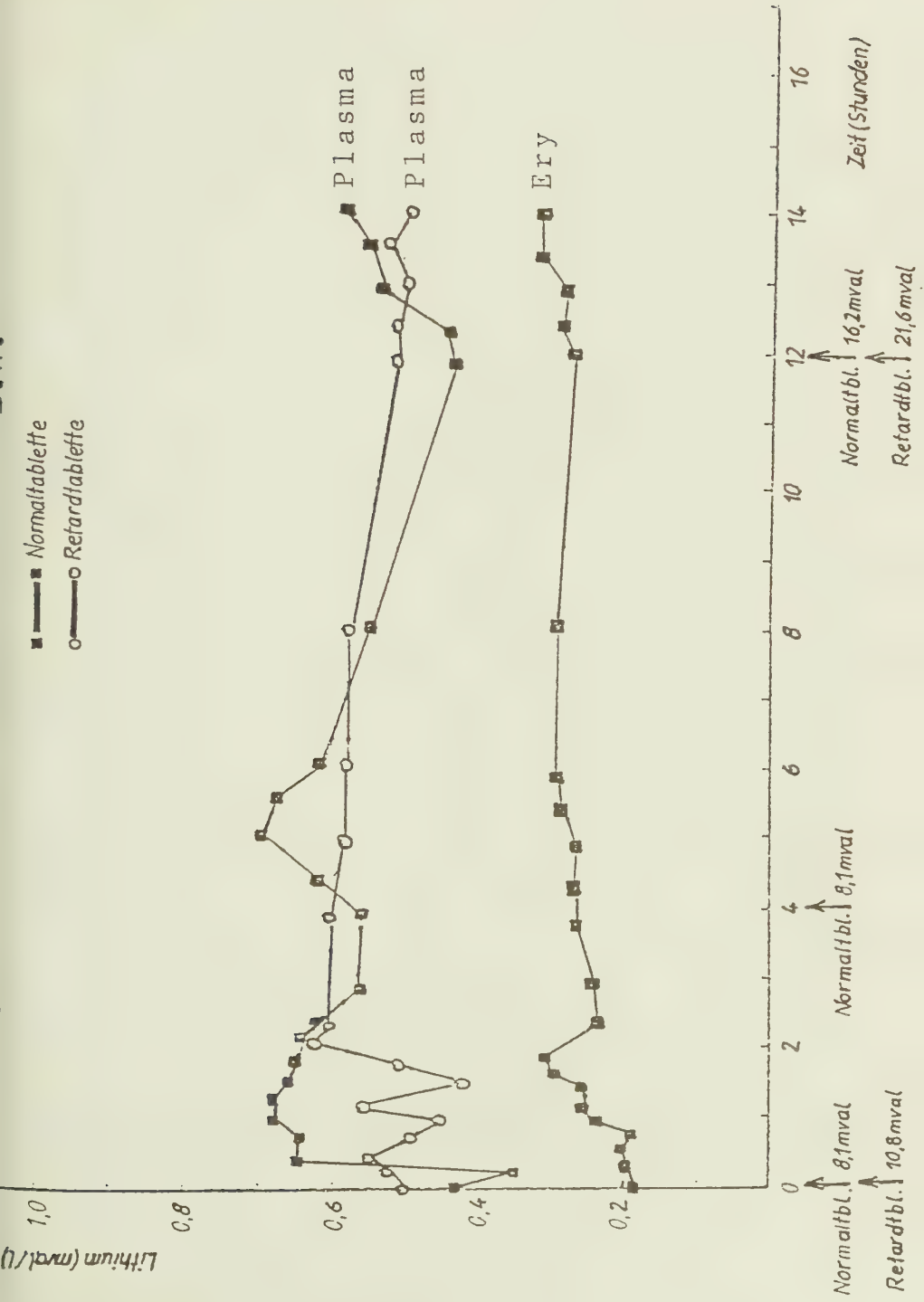


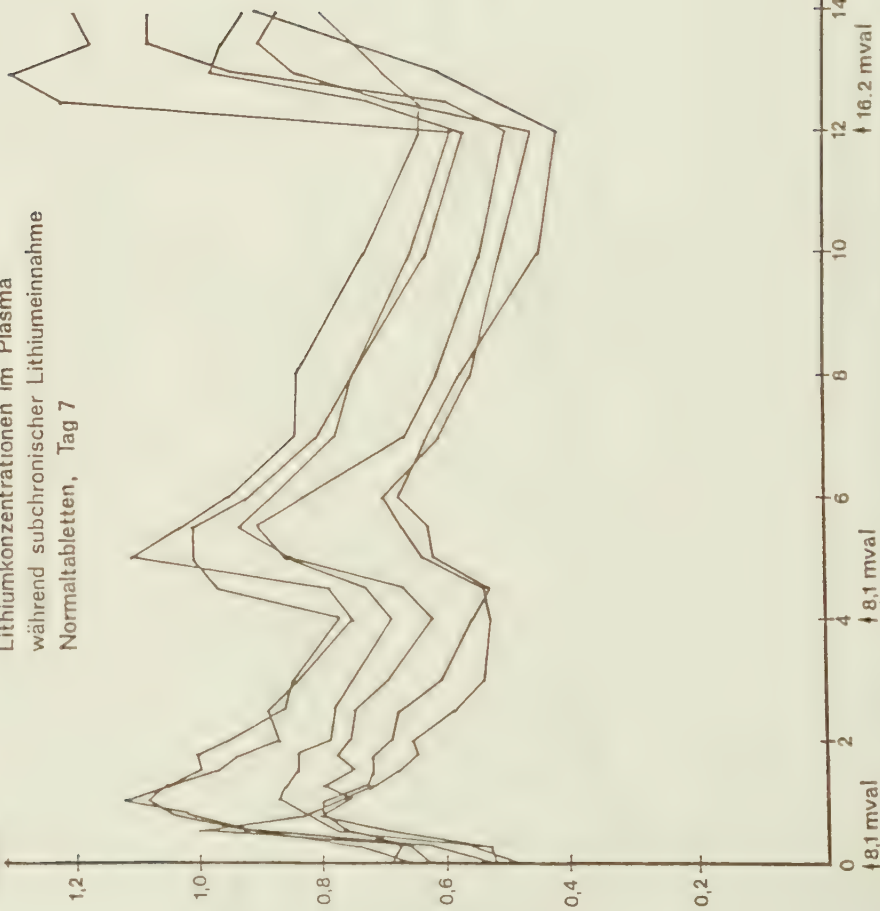
Abb. 18



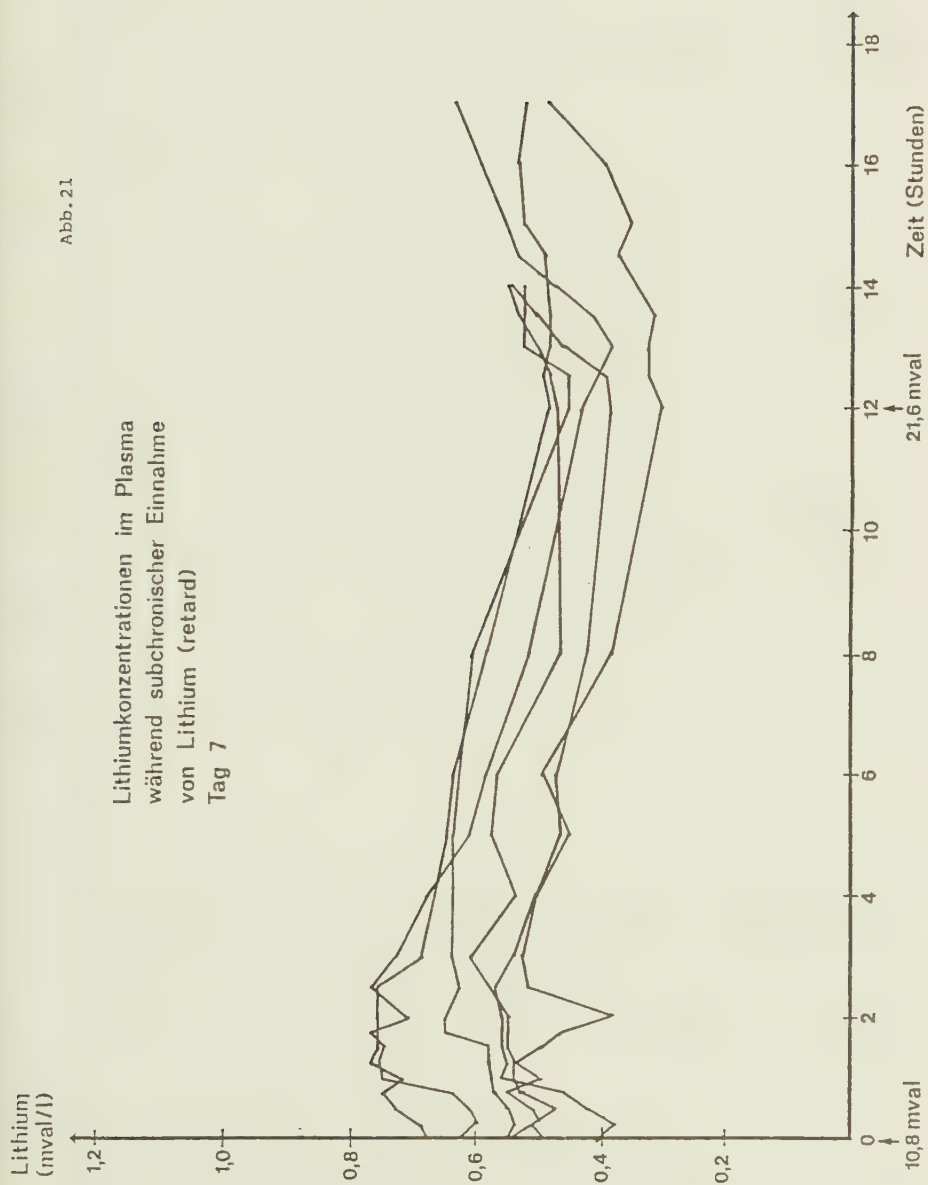


Lithium
[mval/l]

Lithiumkonzentrationen im Plasma
während subchronischer Lithiumeinnahme
Normaltabletten, Tag 7



Lithiumkonzentrationen im Plasma
während subchronischer Einnahme
von Lithium (retard)
Tag 7



3. Vergleich der kumulativen Urinausscheidung nach oraler Gabe von Normal-bzw.Retardtabletten über 8 Tage

a) Ergebnisse der einzelnen Vps

Abb. 23-30 zeigt die kumulative Urinausscheidung für die einzelnen Vps; die einzelnen Werte sind in Tab.7-15 aufgeführt. In Tab.16 sind die Gesamtausscheidungen für Quilonum und Retard einander grafisch gegenübergestellt.

Vp1: B.U.

Die Ausscheidung bei beiden Präparaten weicht innerhalb der ersten 2 Tage nur unwesentlich voneinander ab. Im Gesamtverlauf kommt es schließlich zu einer leichten Divergenz, die Ausscheidung bei Gabe von Retardtabletten ist etwas niedriger. Bei Normaltabletten werden 199.18 mval bis Tag 8 wieder ausgeschieden, was 87.8% der Gesamtmenge entspricht, bei Retardtabletten nur 75.2%, was 170.6 mval Lithium entspricht. Beide Werte liegen über dem, bei den Probanden 1-6 beobachteten statistischen Durchschnitt.

Vp2: L.E.

Über den gesamten Meßzeitraum besteht bei beiden Präparaten ein deutlicher Unterschied. Die Ausscheidungsrate für Normaltabletten beträgt 87.7%, bei Retardtabletten nur 58.2% der eingenommenen Gesamtdosis.

Vp3: P.W.

Wiederum ist die kumulative Urinausscheidung nach Gabe von Retardkapseln deutlich niedriger als nach Normaltabletten (55.1 bzw.75.1% der verabreichten Dosis). Das Ausscheidungsmaximum für Quilonum liegt mit 28.68 mval an T5 früher als für Retard an T6 mit 26.74 mval.

Vp4: P.Sch.

Die kumulative Urinausscheidung zeigt bei diesem Probanden auch den im statistischen Durchschnitt beobachteten Verlauf.

Nach Gabe von Retardtablette wird wiederum ein deutlich geringere Menge Lithium als nach Gabe von Normaltabletten ausgeschieden. Bei Abschluß der Untersuchung beträgt sie für Quilonum 76.9% und für Retard 55.6%. Das Maximum der Ausscheidung wird für beide Präparate an Tag 5 erreicht (26.93 vs. 20.65).

Vp5: M.M.

Die kumulative Urinausscheidung während des gesamten Untersuchungszeitraumes entspricht etwa dem statistischen Mittelwert. Von der Dosis an Normaltablette werden bis Abschluß der Untersuchung 193.21 mval, was 85.2% der Gesamtdosis entspricht ausgeschieden, von Retard 130.91 mval = 57.7%. Für Quilonum wird die höchste Ausscheidung bereits an Tag 4 erreicht (32.08 mval/die), für Retard erst am Tag 6 mit 22.02 mval/die.

Vp6: C.S.

Die Probandin zeigt eine auffallend niedrige Ausscheidung für Retard mit nur 52.8%. An Quilonum wird bis Tag 7 152.29 mval ausgeschieden, was 67.1% der Gesamtmenge zugeführter Substanz entspricht. Das Ausscheidungsmaximum wird für Quilonum ebenfalls früher als für Retard erreicht (T4 mit 29.08 mval: T7 mit 28.44 mval).

Vp7: H.H.

Bei der Probandin liegt eine ungewöhnlich hohe kumulative Urinausscheidung nach Gabe von Normaltabletten vor, nämlich 95.6% der eingenommenen Dosis. Die Ausscheidungsrate für Retard hingegen ist bei dieser Probandin mit 52.4% deutlich unter der statistischen Norm, sie ist die niedrigste aller Probanden. Hier wird das Ausscheidungsmaximum für beide Präparate am selben Tag erreicht: für Quilonum mit 25.58 mval und für Retard 19.50 mval, beide an Tag 7.

Vp8: B.W.

Hervorzuheben wäre bei Abb.30, daß es sich trotz gleichwertig erscheinender kumulativer Urinausscheidung bei beiden Präparaten um die Einnahme unterschiedlicher Dosen handelt.

Prozentual gesehen beträgt die kumulative Urinausscheidung bei Normaltabletten 91.8% der eingenommenen Dosis, bei Retardtabletten dagegen nur 66.9% der verabreichten Dosierung. Die Ausscheidungsmaxima für beide Präparate liegen wieder am selben Tag: für Quilonum mit 24.94 mval und für Retard mit 27.66 mval, beide an Tag 6.

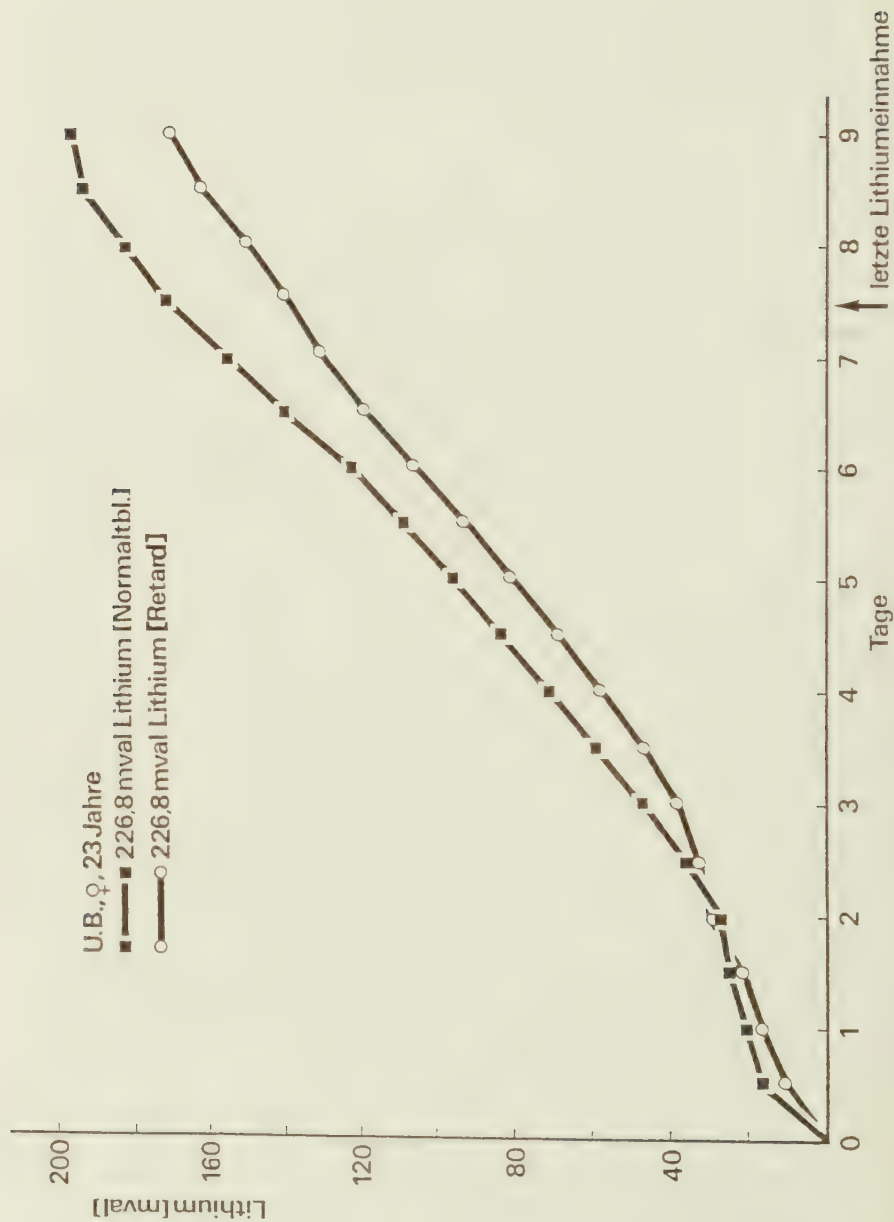
b) Gesamtergebnisse, Mittelwerte

Abb.31 und 32 zeigt die kumulative Urinausscheidung bei subchronischer Lithiumgabe über 7 Tage für die Vp 1-6 übereinandergezeichnet, sowohl für Quilonum, als auch für Retard. Abb. 33 stellt die Mittelwertskurve mit Standardabweichung wiederum für Vp 1-6 grafisch dar. Tab.17 zeigt die Ausscheidungsdifferenzen der einzelnen Vp an, Tab.18 die Minima und Maxima der Urinausscheidung, sowie die jeweiligen Tage. Tab. 19 zeigt die der Abb. 33 zugrundeliegenden Werte.

Es ergibt sich als Gesamtdurchschnitt der Probanden 1-6 eine kumulative Urinausscheidung für Quilonum von 83.46 %, was 181.4 mval Lithium entspricht und für Retard 59.2%, was lediglich 134.08 mval Lithium entspricht bei einer jeweiligen Gesamtdosis von 226.8 mval Lithium. Diese ausgeschiedenen Mengen entsprechen bei beiden Probanden nicht der tatsächlich resorbierten Menge, da bei Abschluß der Untersuchung die renale Ausscheidung von Lithium noch nicht beendet war. Es kann jedoch nicht erwartet werden, daß sich der prozentuale Unterschied in der kumulativen Ausscheidung beider Präparate noch wesentlich verändert. Es wurden also im Durchschnitt 24.26% weniger Retard als Normaltablette eliminiert; diese Unterschiede sprechen dafür, daß aus der geprüften Retardzubereitung eine geringere Lithiummenge resorbiert wurde als aus der Normaltablette. Die höchste Elimination für Normaltablette weist Vp 7 auf, mit einer Gesamtausscheidung von 95.6% = 162.65 mval Lithium (Dosierung bei Vp 7 und 8 insgesamt nur 170.1 mval Lithium). Die höchste Ausscheidung für Retard zeigt Vp 1 mit 75,2 %, was 170,6 mval Lithium entspricht. Sämtliche Ausscheidungskurven verlaufen für Normaltablette steiler, ab Tag 7 zeigt die Mittelwertskurve einen annähernd parallelen Verlauf. Sämtliche Probanden

(außer Vp2) zeigen am Tag 8 die geringste Ausscheidung für die Normaltablette - der niedrigste Meßwert liegt zwar bei allen Probanden an Tag 2, doch an diesem Tag erfolgte keine Tabletteneinnahme-. Für Retard liegen die Ausscheidungsminima durchweg früher, nämlich alle zwischen T0 und T2. Dieses Ergebnis spricht sehr dafür, daß unter Retard die Urinausscheidung verzögert einsetzt, wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer verzögerten Resorption. Die Ausscheidungsmaxima für Normaltablette liegen zwischen T4 und T6. Den höchsten Wert erreicht Vp1 mit 33.47mval Lithium an T7. Die Ausscheidungsmaxima für Retard liegen zeitlich etwas verschoben, nämlich zwischen T 5 und T 7, was wiederum für einen verzögerten Eliminationsablauf spricht. Hier erreicht Vp 6 den höchsten Wert mit 28.44 mval an T7. Eine etwaige Korrelation der Maxima der Lithium Plasmaspiegel im steady-state und der Maxima der Urinausscheidung konnte nicht gefunden werden (siehe Tab. 15). Die Tabelle zeigt auch, daß sowohl die Ausscheidungsminima als auch -maxima für Retard niedriger liegen (MW 7.78 mval und 24.42 mval vs. 14.24 mval und 30.6 mval)- die Steilheit der Retardausscheidungskurven für Retard ist deutlich geringer als für Quilonum (Abb. 31 und 32). Tab.16 stellt die Quilonumelimination der Retardausscheidung in % der aufgenommenen Menge gegenüber. Auffällig ist bei Vp 7, daß sie zwar die höchste Menge der in der Normaltablette verabreichten Lithiumdosis, nämlich 95.6% der Gesamtmenge ausscheidet, doch die geringste Menge an Retard, nämlich nur 52.4% der verabreichten Gesamtdosis. Aus Tab. 17 ist zu ersehen, daß für alle Vp die Ausscheidungs Differenz zwischen T7 und Tag 8 für Quilonum am größten ist, für Retard ist die Situation ähnlich. doch liegt bei Vp 1 und 4 die größte Ausscheidungs Differenz an anderen Tagen (T2/3 bzw. T4/5). Die letzte Tabletteneinnahme erfolgte bei beiden Präparaten an Tag 7.

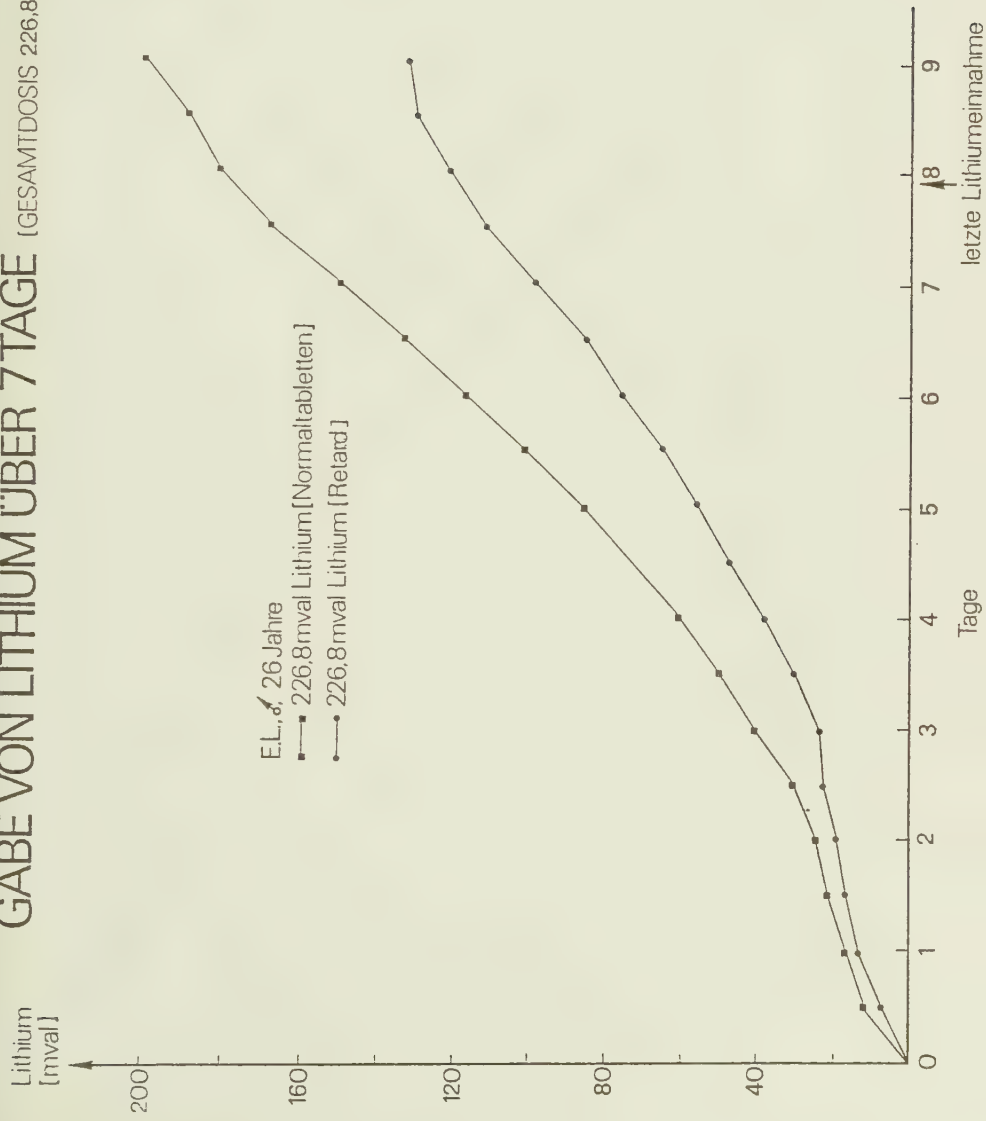
Abb. 23



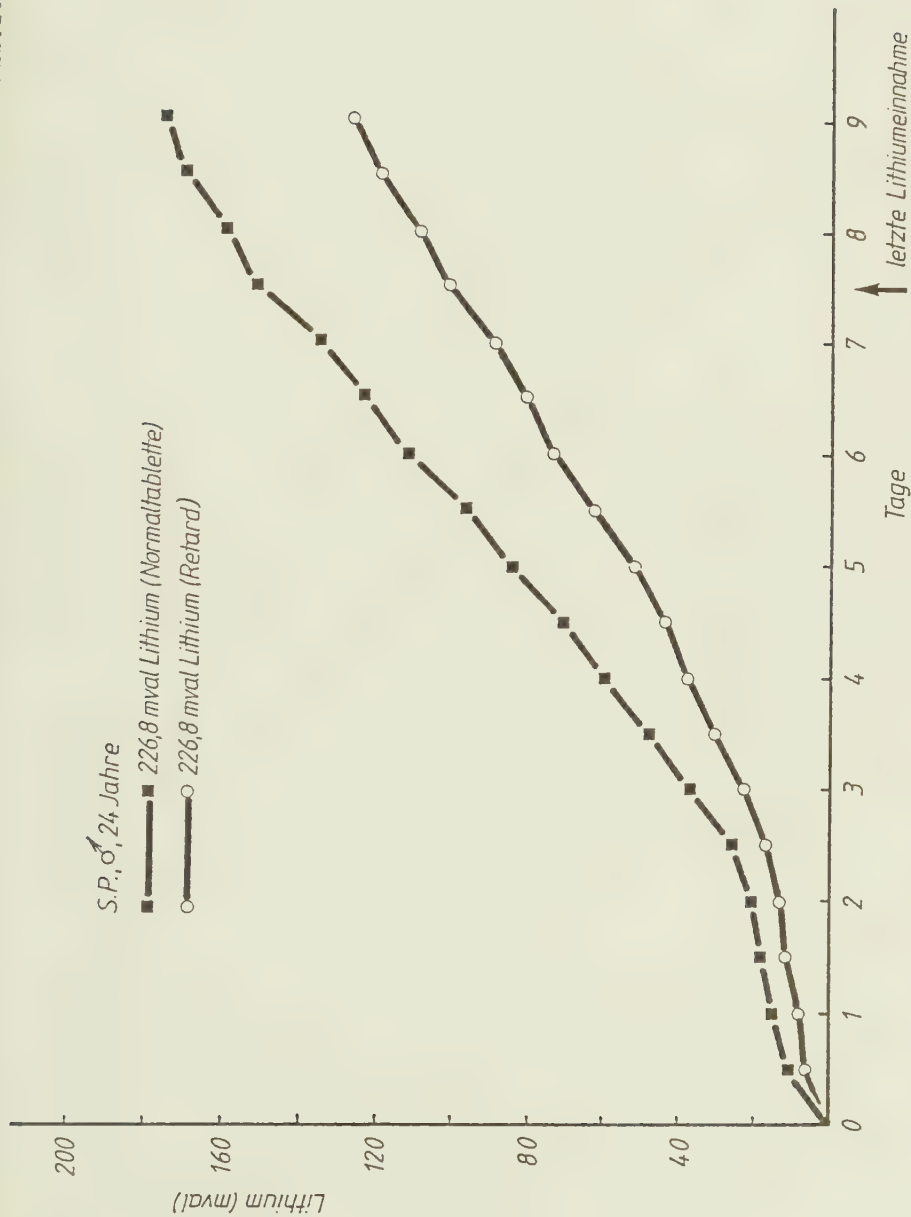
KOMPARATIVE PHARMAKOSSCHLEIFUNG BEI SUBCHRONISCHEN GABE VON LITHIUM ÜBER 7 TAGE

[GESAMTDOSES 226,8 mval LITHIUM]

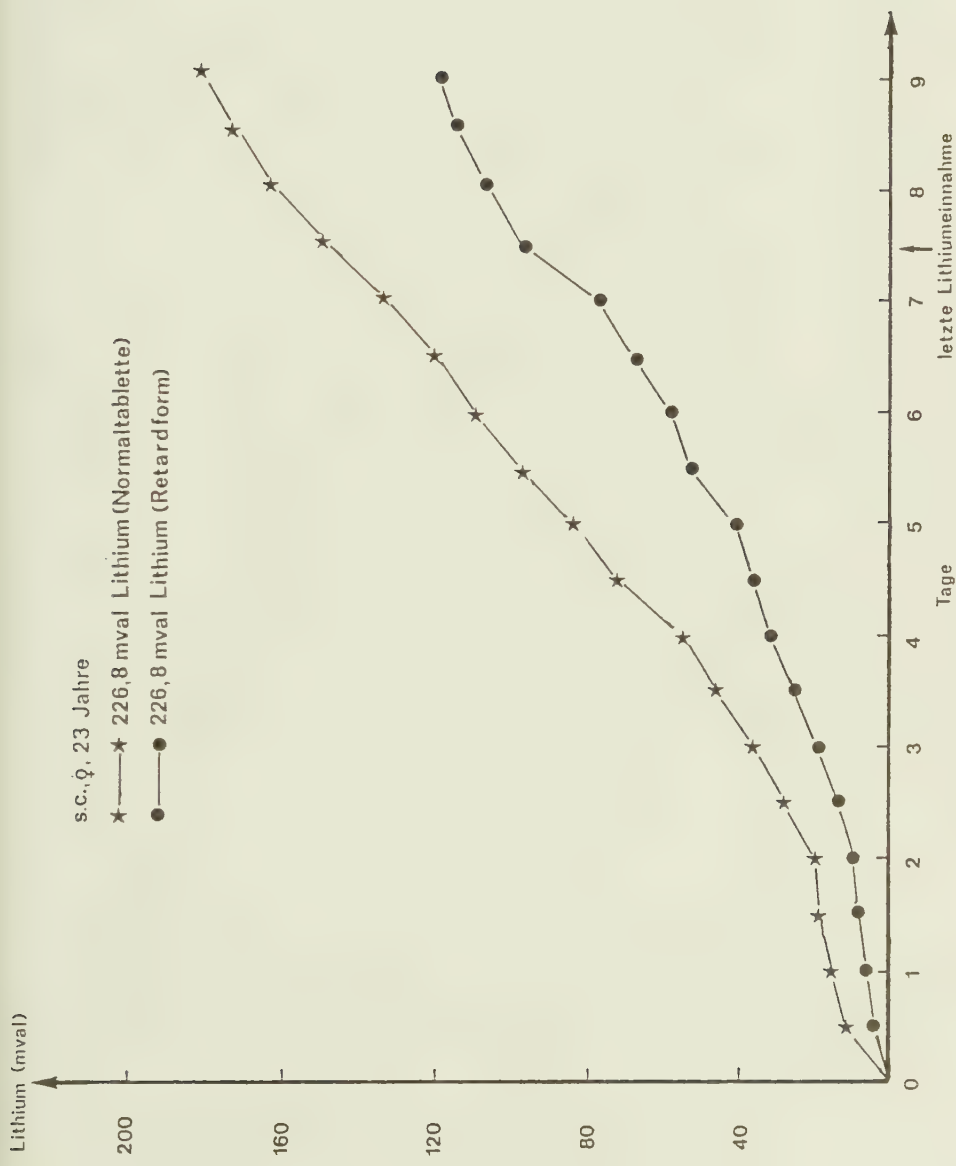
Abb. 24











s.c., f., 23 Jahre

★ 226,8 mval Lithium (Normaltablette)

● 226,8 mval Lithium (Retardform)

letzte Lithiumeinnahme

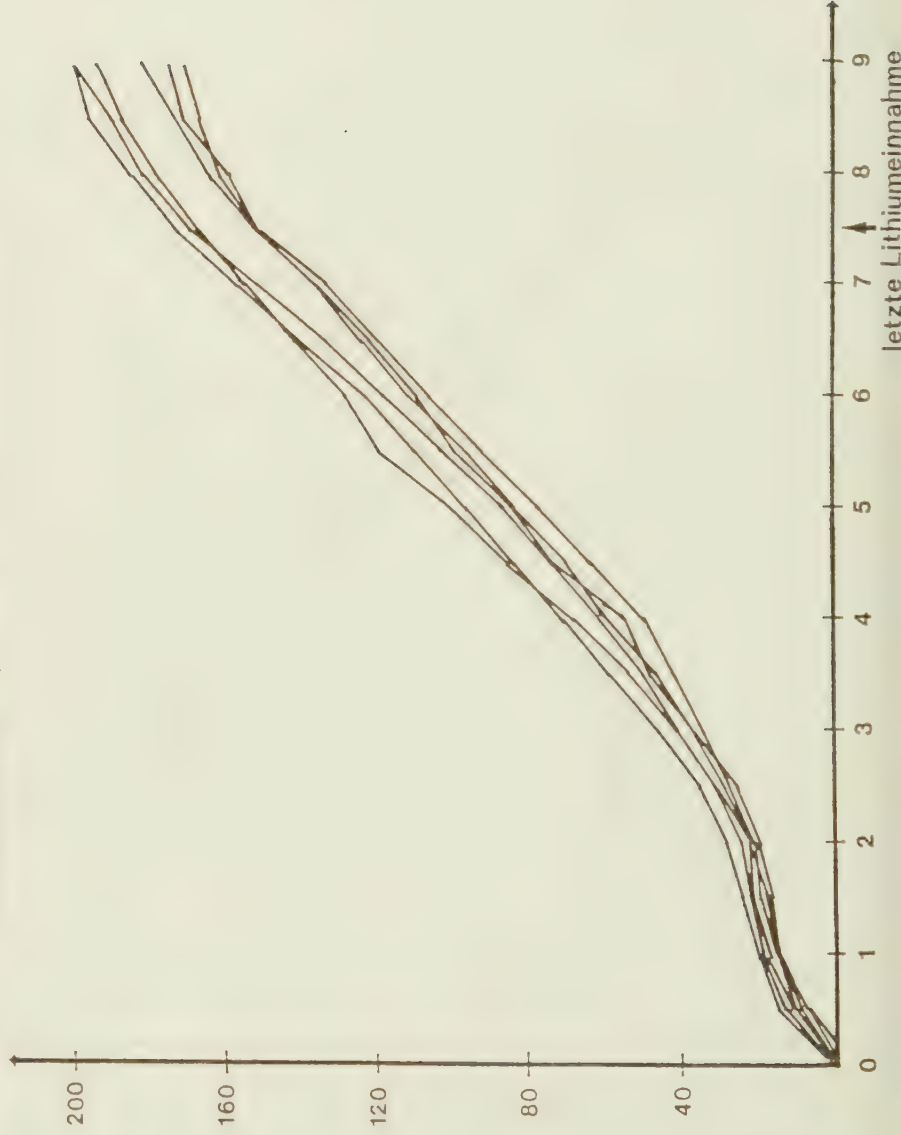




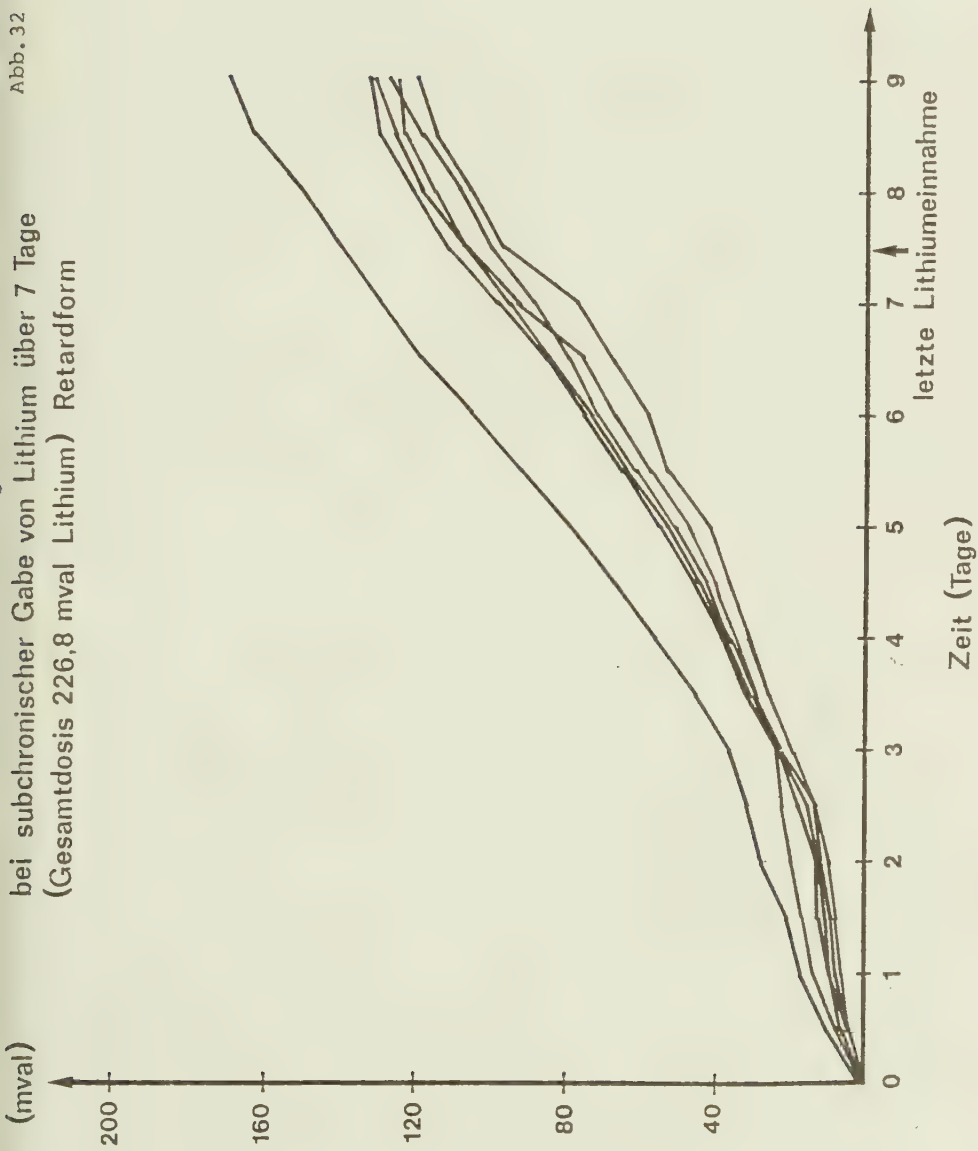
Kumulative Urinausscheidung

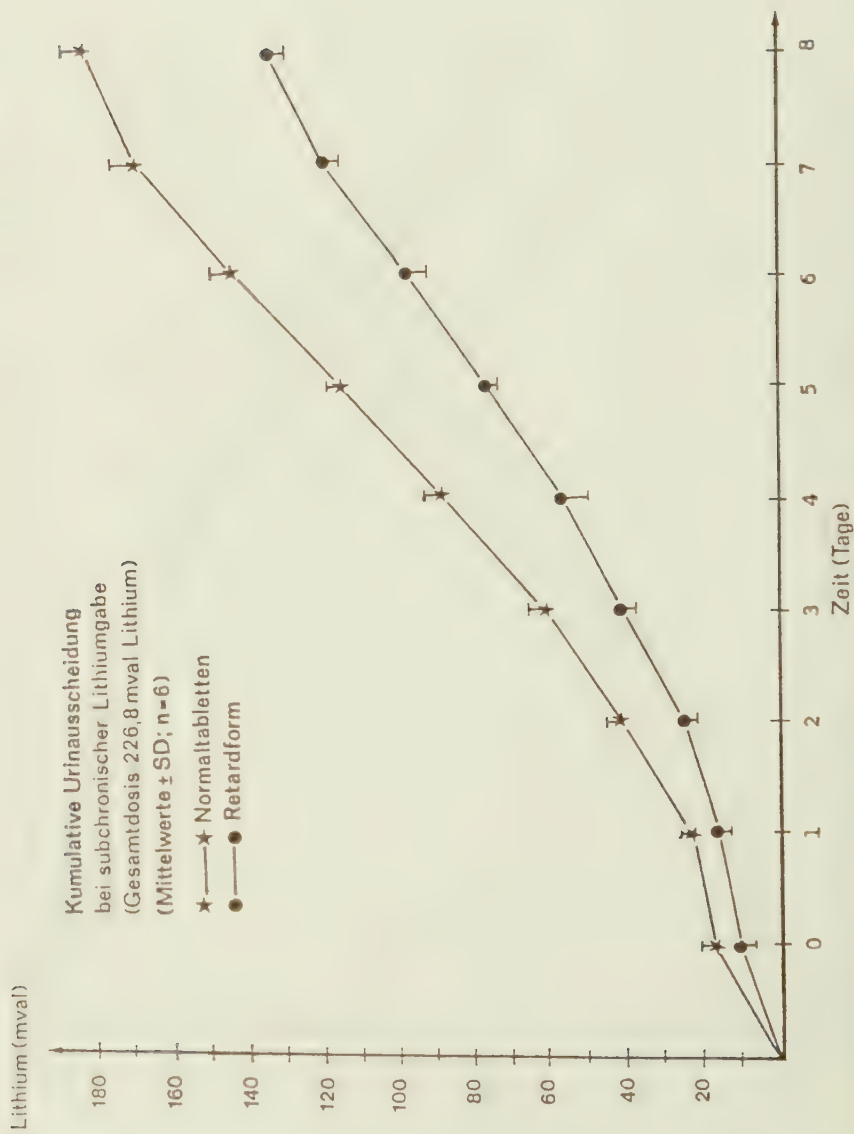
bei subchronischer Gabe von Lithium über 7 Tage
(Gesamtdosis 226,8 mval Lithium) Normaltabletten

Lithium
(mval)



bei subchronischer Gabe von Lithium über 7 Tage
(Gesamtdosis 226,8 mval Lithium) Retardform





Vp 1: U.B. kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

Tab.7

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	227	334	564	456	1581	237	140	384	215	976	460	686	2041	1662
T1	364					424					296	686	660	1110
T2	783					388					1160	538	1943	926
T3	1154					918					1168	1075	2322	1893
T4	1334					1145					1167	1192	2501	2337
T5	1432					1244					1337	1345	2769	2589
T6	1717					1334					1630	1097	3347	2431
T7	358	187	591	443	1579	188	168	393	284	973	1274	1052	2853	2025
T8	1099					1241					383	746	1482	1987

Gesamtdosis Vp1-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

% der zugeführ-
ten Menge:

1991817060

87.8% 75.2%

Vp 2:E.L. kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

Tab.8

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	297	361	368	274	1300	061	105	426	256	848	484	506	1784	1354
T1	403					380					216	238	619	618
T2	724					288					955	121	1679	409
T3	916					702					1110	856	2026	1558
T4						791						893	2455	1684
T5	1680					980					1485	1001	3165	1981
T6	1566					1008					1768	1273	3334	2281
T7	278	310	582	614	1784	281	240	441	364	1326	1301	910	3085	2236
T8	758					862					976	220	1734	1082

Gesamtdosis Vp1-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

% der zugeführ-
ten Menge:

1988113203

87.7% 58.2%

Vp 3: W.P.

kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

Tab.9

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	332	426	337	314	1409	074	091	203	143	511	463	277	1872	788
T1			211					248			143	149	354	397
T2			720					212			473	160	1193	972
T3			761					839			709	709	1470	1548
T4			1364					391			1442	739	2806	1130
T5			1481					975			1387	964	2868	1939
T6			1327					785			1345	1889	2672	2674
T7	374	382	467	592	1815	276	357	340	376	1349	1193	786	3008	2135
T8								673			401	251	801	924

Gesamtdosis Vpl-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

17044 12507

% der zugeführ-
ten Menge:

751% 551%

Vp4: S.P.

kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

Tab.10

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	166	287	491	103	1047	080	175	237	249	741	493	208	1540	949
T1			268					126			236	229	504	355
T2			540					306			1156	725	1696	1031
T3			918					724			1299	721	2217	1445
T4			1021					592			1469	861	2490	1453
T5			1201					931			1492	1134	2693	2065
T6			1143					746			1255	903	2398	1649
T7	362	186	606	441	1595	172	424	256	296	1148	779	728	2374	1876
T8			1070					1035			465	743	1535	1778

Gesamtdosis Vpl-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

17447 12601

% der zugeführ-
ten Menge:

769% 556%

Vp 5: M.M. kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

9.00-21.00

Tab.11

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	209	313	346	311	1179	048	134	177	188	547	271	381	1450	928
T1								234			390	180	790	414
T2			873					437			1110	563	1983	1000
T3			1097					830			1489	692	2586	1522
T4			1718					773			1490	737	3208	1510
T5			1855					1128			806	901	2661	2029
T6			1444					1110			1274	1092	2718	2202
T7	207	184	585	300	1276	225	148	478	335	1186	1169	979	2445	2165
T8								928				393	1480	1321
Gesamtdosis Vp1-6 Quilonum und Retard: 226.8 mval Lithium											Summe T0-T8:			
Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium											% der zugeführ- ten Menge:			
											1932113091			
											852% 577%			

Vp6: S.C.

kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

9.00-21.00

Tab.12

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	318	256	360	248	1182	053	088	231	106	478	331	180	1513	668
T1			363					135			225	214	588	349
T2			714					364			868	617	1582	981
T3			1050					571			771	628	1821	1189
T4			1806					476			1102	551	2908	1027
T5			1370					1161			1182	527	2552	1712
T6			1167					1002			1360	912	2527	1914
T7	133	358	483	535	1519	601	580	516	265	1962	1203	859	1738	2821
T8								822				493		1315
Gesamtdosis Vp1-6 Quilonum und Retard: 226.8 mval Lithium											Summe T0-T8: (1 ohne T8)			
Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium											% der zugeführ- ten Menge:			
											1522911986			
											671% 528%			

Vp 7: H.H.

kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

Tab.13

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	317	288	322	226	1153	036	119	232	147	534	438	486	1591	1020
T1			336					350			213	210	549	560
T2			802					337			754	634	1556	371
T3			1010					591			862	780	1872	1371
T4			1178					670			1072	720	2250	1390
T5			822					691			1220	790	2042	1481
T6			1203					734			1099	974	2302	1708
T7	175	140	517	443	1275	086	062	460	215	823	1283	1127	2558	1950
T8			1005					818			540	605	1545	1423

Gesamtdosis Vpl-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

16265 11874

% der zugeführ-
ten Menge:

956% 524%

Vp8: B.W.

kumulative Urinausscheidung (mval Lithium)

1: Quilonum 1-1-2, 2: Retard 1-0-2

Tab.14

9.00-21.00

21.00-9.00

	1					2					1	2	Σ1	Σ2
	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21	9-11	11-13	13-17	17-21	Summe 9-21				
T0	391	264	305	149	1109	072	095	158	057	382	447	333	1556	715
T1			268					188			180	162	448	350
T2			374					323			1071	580	1445	903
T3			709					1075			1004	766	1713	1841
T4			1475					1017			538	1042	2013	2059
T5			1316					1207			972	981	2288	2188
T6			1278					1368			1216	1398	2494	2766
T7	283	250	524	311	1368	307	277	422	113	1149	950	1341	2318	2460
T8			842					1079			496	823	1338	1902

Gesamtdosis Vpl-6 Quilonum und Retard:

226.8 mval Lithium

Vp 7 u.8 Quilonum 170.1 mval Lithium

Summe T0-T8:

15613 15184

% der zugeführ-
ten Menge:

918% 669%

Lithium-Plasmaspiegel
Maxima im Steady-state
T4-T8 (mval/l)

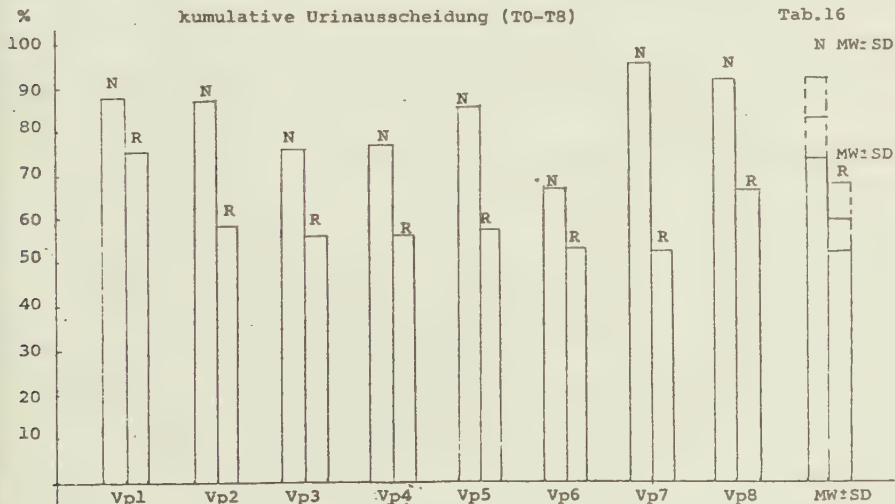
Maxima der Urinausscheidung
T1-T9 (mval/die)

Tab.15

	Quilonum	Retard	Quilonum	Retard	
Vp1	T6:0.53	T5:0.5	T6:33.47	T5:25.89	
Vp2	T8:0.74	T5:0.5	T6:33.34	T6:22.81	
Vp3	T8:0.55	T6:0.56	T5:28.68	T6:26.74	
Vp4	T6:0.54	T7:0.55	T6:26.93	T5:20.65	
Vp5	T8:0.65	T7:0.63	T4:32.08	T6:22.02	
Vp6	T6:0.77	T6:0.70	T4:29.08	T7:28.44	
Vp7	T7:0.50	T7:0.55	T7:25.58	T7:19.50	
Vp8	T7:0.43	T8:0.66	T6:24.94	T6:27.66	
MW	0.58	0.59	24.19	24.2	
SD	±0.74	±0.12	±3.35	±3.4	

kumulative Urinausscheidung (T0-T8)

Tab.16



Durchschnitt Vp 1-6: Quilonum $\bar{x}$ = 83.46% ± 9.48 = 181.4 mval ± 18.83
Retard $\bar{x}$ = 59.2% ± 7.92 = 134.08 mval ± 18.42

Ausscheidungs-differenzen T0-T8 1:Quilonum 2:Retard Vp1-6 Tab.17

	T0/T2	T2/T3	T3/T4	T4/T5	T5/T6	T6/T7	T7/T8	MW	SD
Vp1	0.98	3.79	4.29	7.1	5.83	4.94	13.71	5.81	3.97
Vp2	1.05	3.47	4.29	7.1	1.69	2.48	13.51	4.80	4.33
Vp3	6.79	2.77	13.36	0.62	1.96	3.36	22.07	7.28	7.79
Vp4	1.56	5.21	2.73	2.03	2.95	0.24	8.39	3.3	2.71
Vp5	5.33	6.03	6.22	5.47	0.57	2.73	9.65	5.14	2.86
Vp6	0.69	2.39	10.87	3.56	0.38	2.98	10.12	4.43	4.31

2

Vp1	7.36	10.67	3.44	2.48	1.54	4.06	0.38	4.27	3.58
Vp2	9.45	11.49	1.26	2.97	3.0	0.45	11.54	5.74	4.85
Vp3	1.84	5.76	4.18	8.09	7.35	5.39	12.11	6.39	3.25
Vp4	0.32	4.14	0.08	6.12	4.16	2.27	0.98	2.65	2.21
Vp5	0.72	5.22	0.12	5.19	1.73	0.37	8.41	3.11	3.19
Vp6	3.1	2.16	1.52	6.48	2.23	9.3	15.23	5.72	5.05
MW 1	2.73	3.94	6.96	4.31	2.23	2.79	12.9		
SD 1	2.63	1.41	4.22	2.69	2.0	1.52	4.97		
MW2	3.88	6.57	1.77	5.22	3.3	3.64	8.11		
SD2	3.67	3.71	1.7	2.15	2.19	3.4	6.15		

kumulative Urinausscheidung Minima und Maxima Vp 1-6 (mval/die)

Quilonum

Retard

Tab.18

	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Vp1	T8:14.82	T6:33.47	T2:9.26	T5:25.89
Vp2	T8:17.34	T6:33.34	T2:4.09	T6:22.81
Vp3	T8:8.01	T5:28.68	T0:7.88	T6:26.74
Vp4	T8:15.35	T5:26.93	T0:9.49	T5:20.65
Vp5	T8:14.80	T4:32.08	T0:9.28	T6:22.02
Vp6	T0:15.13	T4:29.08	T0:6.69	T7:28.44
MW	14.24	30.6	7.78	24.42
SD	±3.2	±2.73	±2.11	±3.04

Tab.19

kumulative Urinausscheidung bei subchronischer Lithiumgabe
Mittelwerte $\pm$ SD, n=6

	Quilonum	Summe	Retard	Summe
T0	17.0 $\pm$ 2.35		10.58 $\pm$ 3.76	
T1	5.86 $\pm$ 1.47	22.86	5.4 $\pm$ 2.96	15.98
T2	16.79 $\pm$ 2.86	39.65	8.87 $\pm$ 2.36	24.85
T3	20.74 $\pm$ 3.94	60.39	15.44 $\pm$ 2.57	40.29
T4	27.28 $\pm$ 3.01	87.67	15.24 $\pm$ 4.68	55.53
T5	27.85 $\pm$ 2.14	115.52	20.53 $\pm$ 2.91	76.06
T6	28.33 $\pm$ 4.09	143.85	21.92 $\pm$ 3.66	97.98
T7	22.51 $\pm$ 8.41	166.36	22.10 $\pm$ 3.25	120.08
T8	(Vpl-5) 14.06 $\pm$ 3.54	180.42	14.01 $\pm$ 4.07	134.09

4. Vergleich der kumulativen Urinausscheidung für Quilonum und Retard an Tag 7 über 24 Stunden

Abb.34-41 zeigt die Verlaufskurve der Urinausscheidung an Tag 7 für Vp 1-8. Tab. 20 gibt die entsprechenden Meßwerte im Überblick wieder.

Vp 1: B.U.

Die Kurve für die Normaltablette verläuft deutlich steiler als für das Retardpräparat, vor allem in den ersten Stunden nach Tabletteneinnahme um 9 Uhr. Es werden von Quilonum mehr als vom Retardpräparat eliminiert, nämlich 28.53 mval/24 Stunden vs. 20.25 mval/24 Stunden.

Vp2: L.E.

Dieser Proband weist ebenfalls für Quilonum einen steileren Kurvenverlauf auf. Er scheidet in den 24 Stunden des Tag 7 mit 30.85 mval die größte Menge aller Vp aus, mit der Retardausscheidung von 22.36 mval liegt er nahe des statistischen Mittelwerts von 22.1 mval.

Vp3: P.W.

Auch bei diesem Probanden ist wie auch im steady-state die Elimination für Retard deutlich geringer als für die Normaltablette.

Vp4: P.S.

Bei diesem Probanden liegt in den ersten 4 Stunden nach Tabletteneinnahme für Retard eine etwas höhere Ausscheidung vor, nämlich 5.96 mval vs. 5.48.

Vp5: M.M.

Bei dieser Probandin laufen die Ausscheidungskurven im Verlauf des T 7 nahezu parallel. Die Ausscheidung für Quilonum mit 24.45 mval liegt nahe der für Retard mit 21.65 mval.

Vp6: C.S.

Bei dieser Probandin ist auffällig, daß die Retardausscheidung im Urin über der von der Normaltablette liegt (28.21

mval : 17.38 mval. Dieser Sachverhalt trifft jedoch auch bei dieser Probandin nur auf T 7 zu, an den anderen Tagen bleibt auch hier die Quilonumausscheidung höher als die des Retardpräparates. (siehe Tab. 12).

Vp7: H.H.

Diese Vp hat für die Normaltablette eine geringere Einnahmedosis von nur 24.3 mval/die. Ihre Ausscheidung liegt jedoch für Tag 7 mit 25.58 mval höher als die von Vp 6 mit nur 17.38 mval, bei einer Einnahme von 32.4 mval Quilonum/ die.

Vp8: B.W.

Auch bei dieser Vp bleibt die Retardausscheidung in den ersten Stunden unter der von Quilonum, der 24-Stunden- Wert ist jedoch für Retard höher.

Bei diesem Tagesprofil ist zu berücksichtigen, daß es sich natürlich bei der Verlaufsmessung der kumulativen Urinausscheidung nicht wie während der ersten 24 Stunden nach Tabletteneinnahme am Tag 0 um einen tatsächlichen Beginn bei 0 mval Lithium handelt, da ja hier schon von To-T7 Tabletten eingenommen wurden. Auch für die letzte Messung am T7 nach 24 Stunden gilt, daß natürlich dann die renale Ausscheidung von Lithium ebenfalls noch nicht beendet ist, sodaß die ausgeschiedenen Mengen nicht den resorbierten Mengen unmittelbar entsprechen.

Zusammenfassend läßt sich der Tab.20 entnehmen, daß für Quilonum die Ausscheidung im Urin höher ist als für Retard im beobachteten Zeitraum über 24 Stunden (außer Vp6). Eine mittlere Ausscheidung von 25.84 mval für Normaltablette steht einer mittleren Retardausscheidung von nur 22.1 mval /24 Stunden gegenüber.

kumulative Urinausscheidung bei subchronischer Gabe Tag 7 über 24 Stunden (mval Lithium) Tab. 20

	Normaltablette					Retardform				
	9-11 Uhr	11-13 Uhr	13-17 Uhr	17-21 Uhr	21-9 Uhr	9-11 Uhr	11-13 Uhr	13-17 Uhr	17-21 Uhr	21-9 Uhr
Vp1	3.58	5.45	11.36	15.79	28.53	1.28	2.96	6.89	9.73	20.25
Vp2	2.78	5.88	11.70	17.84	30.85	2.81	5.21	9.62	13.26	22.36
Vp3	3.74	7.56	12.23	18.15	30.08	2.76	6.33	9.73	13.49	21.35
Vp4	3.62	5.48	11.54	15.95	23.74	1.72	5.96	8.52	11.48	18.76
Vp5	2.07	3.21	9.76	12.76	24.45	2.25	3.73	8.51	11.86	21.65
Vp6	1.33	5.01	9.84	15.19	17.38	6.01	11.81	16.97	19.62	28.21
Vp7	1.75	3.15	8.32	12.75	25.58	0.86	1.48	6.08	8.23	19.50
Vp8	2.83	5.33	10.57	13.68	23.18	3.07	5.84	10.06	11.19	24.60
			Vp1-6 MW		25.84			Vp1-6 MW		22.1
			Vp1-6 SD		5.06			Vp1-6 MW		3.25

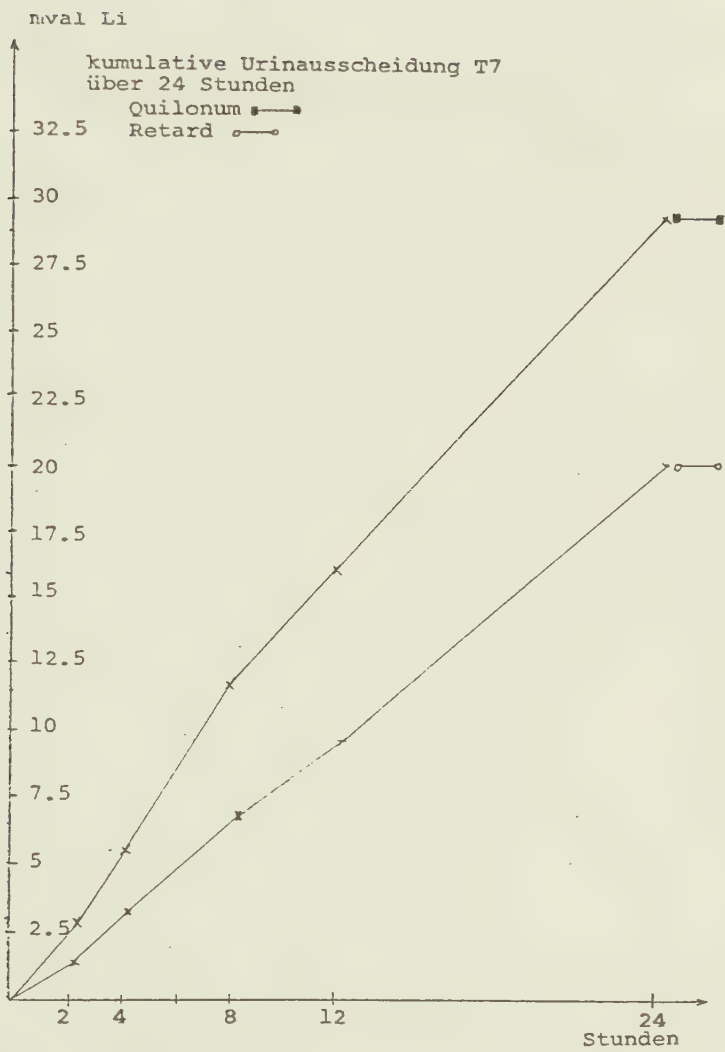
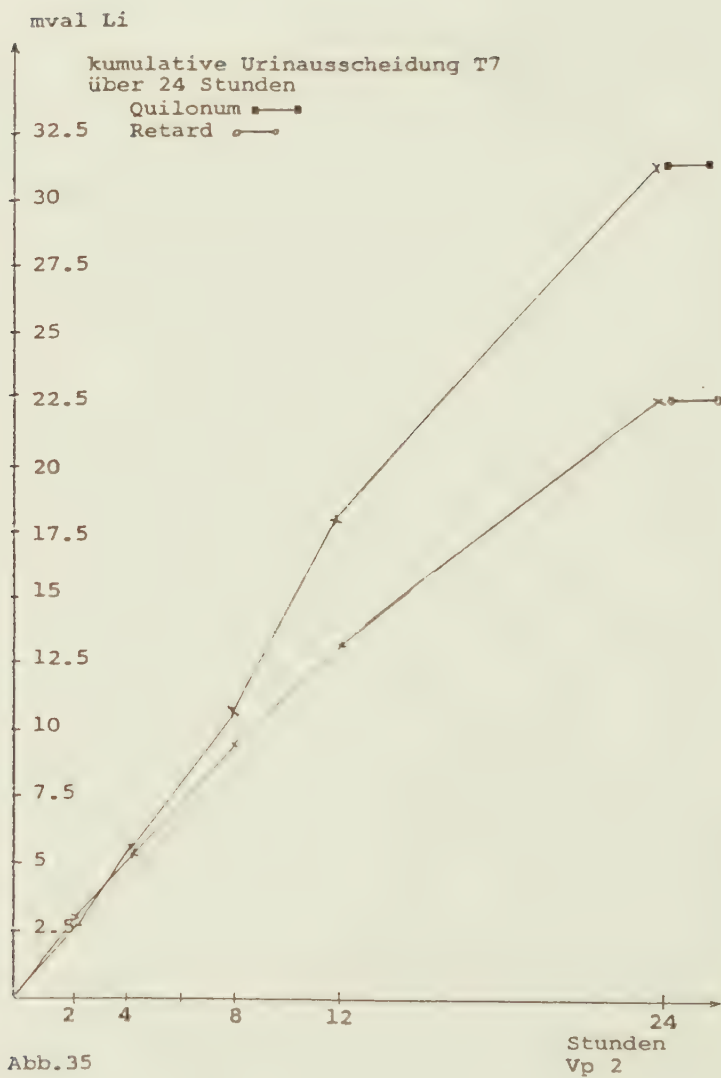


Abb. 34

Vp 1



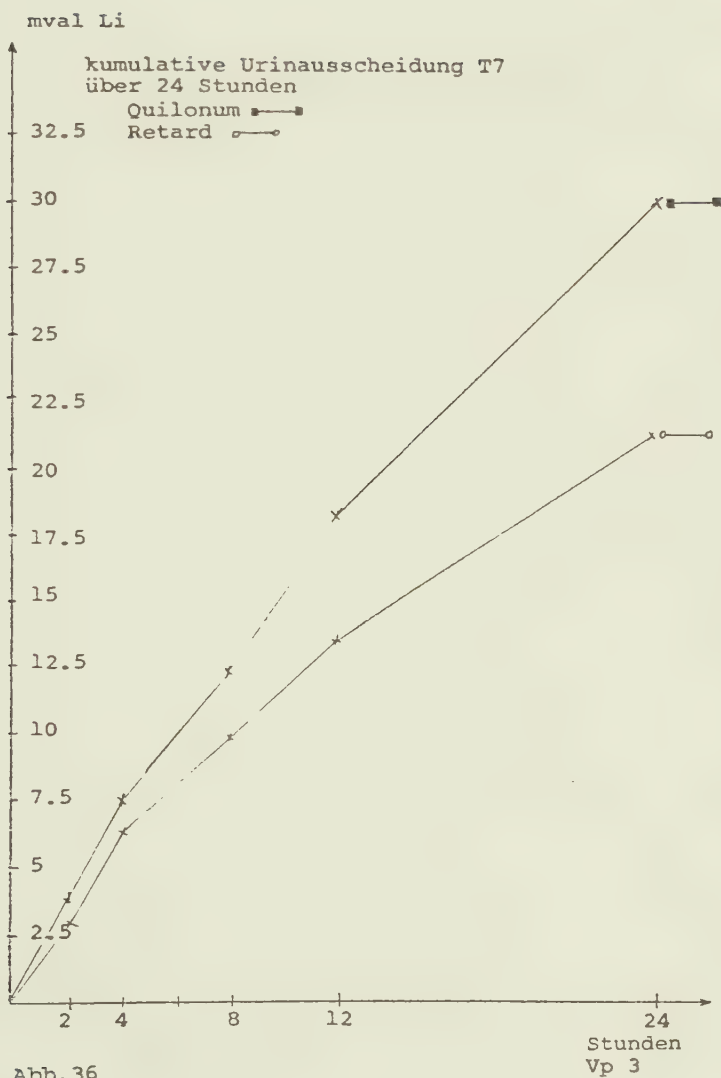
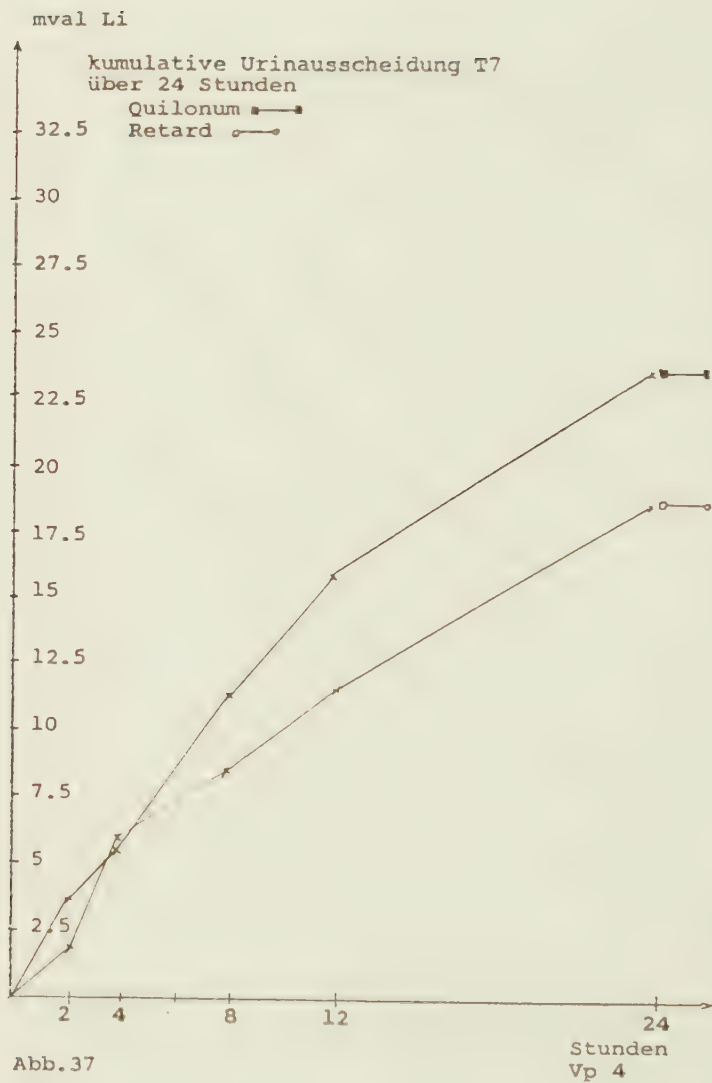


Abb. 36



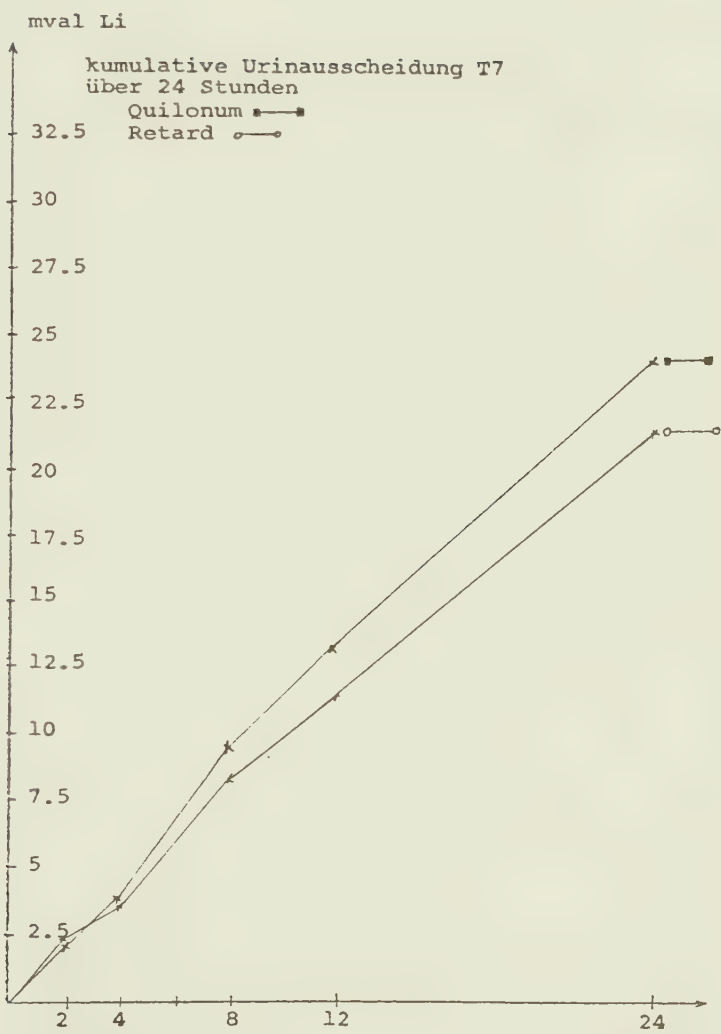
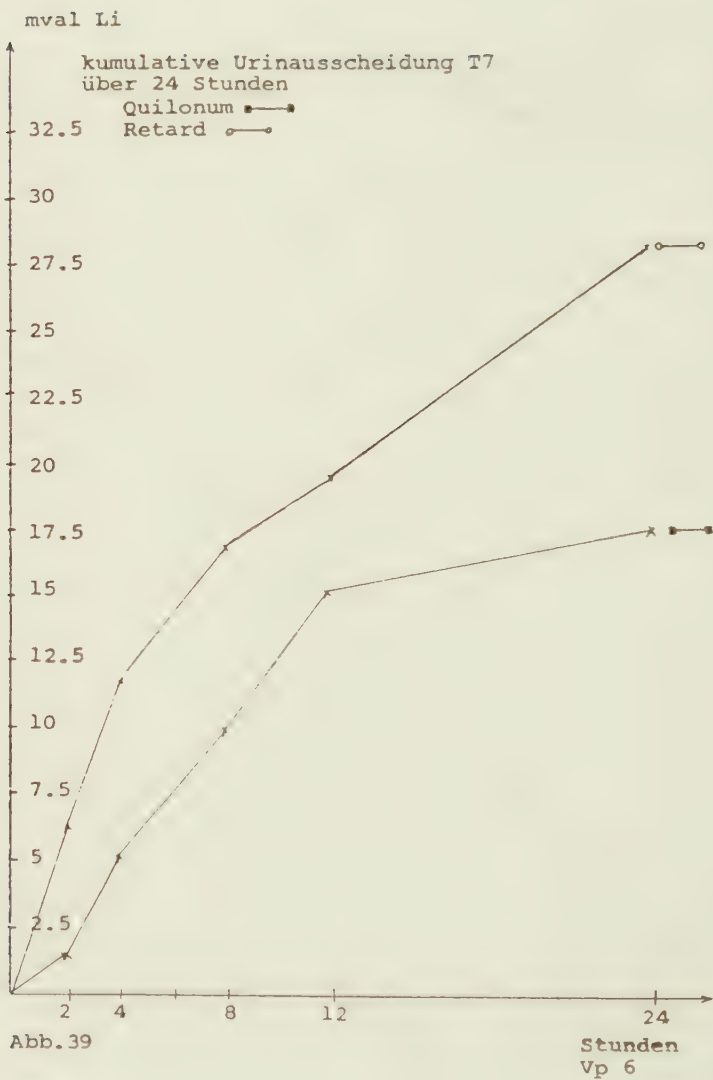
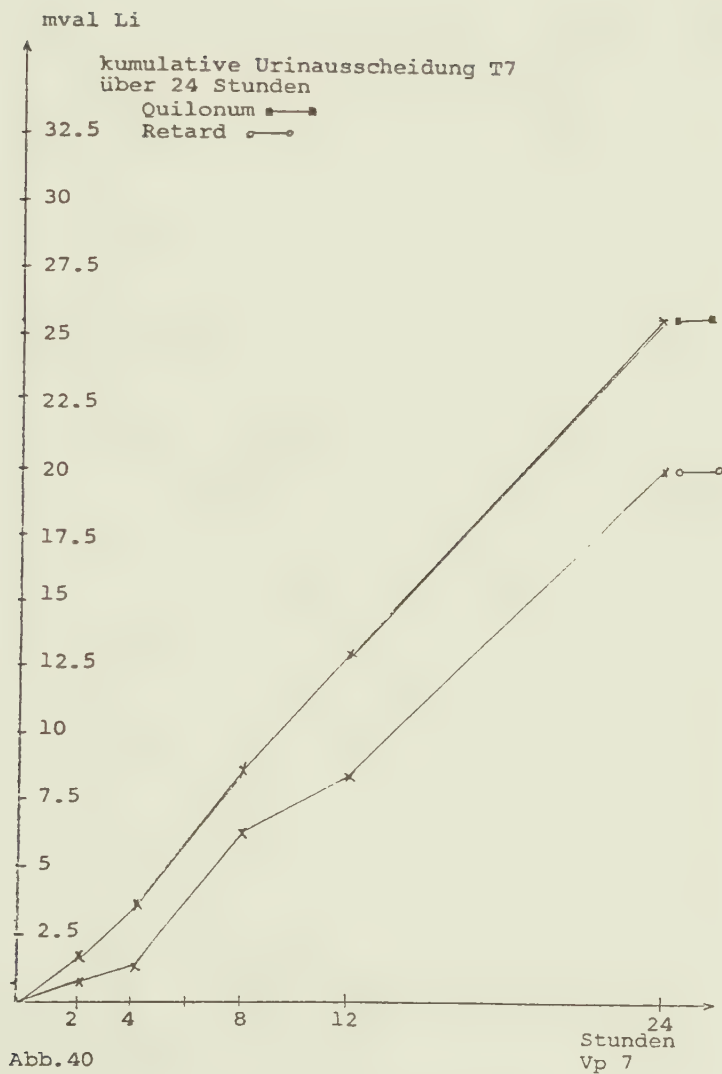
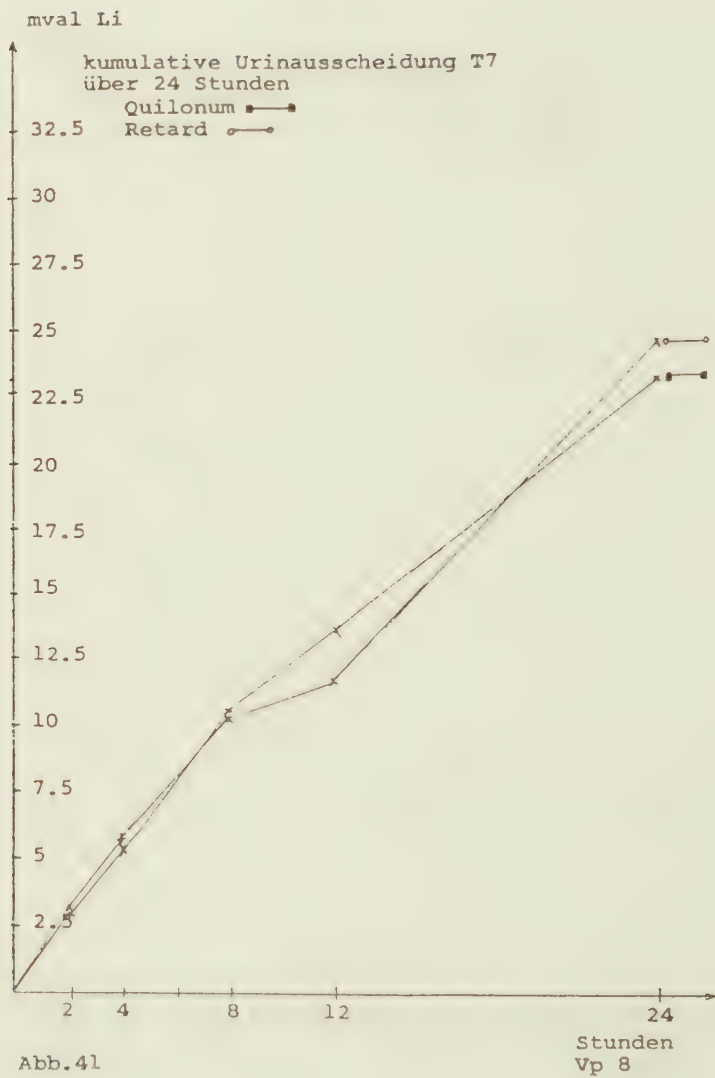


Abb. 38







5. Erfassung von Nebenwirkungen

Zur Erfassung von Nebenwirkungen wurden die Spontan- und auf Befragung angegebenen Beschwerden erfaßt. Zu diesem Zweck wurden den Probanden täglich um 9 Uhr direkt nach der Blutentnahme und vor erneuter Tabletteneinnahme folgende Fragebögen vorgelegt:

BfS: In der Befindlichkeitsskala sind 28 Eigenschaftspaare aufgelistet. Der Proband sollte ohne zu überlegen entscheiden, welche der beiden Eigenschaften seinen augenblicklichen Zustand am ehesten wiedergibt. Falls er sich nicht entscheiden konnte, bestand auch die Möglichkeit "weder-noch" anzukreuzen. Zur Variation wurde die Befindlichkeitsskala BfS' mit anderen Eigenschaftspaaren vorgelegt, damit ein gewohnheitsmäßiges Ankreuzen vermieden wurde.

BL: Bei der Beschwerdeliste hatte der Proband die Möglichkeit über das Vorliegen der 24 aufgelisteten Beschwerden in den 4 Abstufungen stark- mäßig- kaum- gar nicht zu entscheiden.

ZB: Im Zustandsbarometer gaben die Probanden in Form eines Kreuzes entlang einer vorgegebenen Linie ihr Befinden ganz allgemein an. Die Endpunkte der Linie bedeuteten "äußerstes Wohlbehagen" bzw. "äußerstes Mißbehagen", was einer Bewertung von 100 bzw. 0 entspräche.

TF: Im Tremorfragebogen sollten grobe Veränderungen im Zittern der Versuchspersonen bei bestimmten Tätigkeiten ermittelt werden.

Ferner wurden die Probanden von uns täglich anhand des AMP 3 und 4 über somatische und psychische Beschwerden befragt.

Tab. 21- 28 zeigt die Ergebnisse der Auswertung der BfS, BL, des Zustandsbarometers und des Tremorfragebogens bei den einzelnen Vp. Tab. 22 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den Vp 1-8. Schließlich zeigt Tab. 23 die Durchschnittswerte von BfS, BL, Zustandsbarometer und Tremorfragebogen für die einzelnen Vp, sowie die Mittelwerte und Standardabweichung aller Vp.

a) Ergebnisse der einzelnen Vps

Vp1:B.U.

Quilonum:

Unter den spontan angegebenen Nebenwirkungen dominiert bei dieser Probandin die Müdigkeit, über die ab Tag 1 geklagt wird. In der BL wurden von T0 bis T9 als Hauptbeschwerden Heißhunger insgesamt 7 mal, Übelkeit 2 mal angekreuzt. In der BfS liegt der Höhepunkt der Beschwerden mit 11 Punkten an Tag 8, der Durchschnitt beträgt 7.6 (T0-T9). Das Zustandsbarometer liegt mit 81.8 (T0-T9) höher als bei Retard, wobei der niedrigste Wert an T8 mit 65 Punkten angegeben wird. Der Tremorfragebogen ergibt an allen Tagen kein Zittern, auch zeigt das an T7 geschriebene EEG keine Veränderungen.

Retard:

Subjektiv setzt sich das bereits an Tag 1 angegebene Beschwerdebild von Durchfall und Stuhldrang bis zum Ende der Tabletteneinnahme fort. Am Tag 5 klagt sie über Tenesmen und ab Tag 4 über stärkeren Stuhldrang, sodaß diese Beschwerden im Einnahmeverlauf doch zuzunehmen scheinen. Insgesamt gibt die Probandin jedoch an, das Präparat besser vertragen zu haben als die Normaltablette. In der BL werden Innere Unruhe 4 mal, Heißhunger 5 mal, Durchfall 3 mal angekreuzt, sowie 2 mal Hitzewallungen. Die BfS erreicht ihren Höhepunkt schon an T1. Im Mittel liegt sie mit 7.1 etwas günstiger als unter Normaltablette. Im Zustandsbarometer liegt die Vp jedoch mit 79.3 Durchschnittswert etwas schlechter. Auch hier zeigen sich an T7 keine EEG-Veränderungen, auch der Tremorfragebogen zeigt keinen positiven Befund.

Vp2:L.E.

Quilonum:

Für Normaltabletten wurden bei diesem Probanden Nebenwirkungen weder spontan noch auf Befragen geäußert. In der BL dominieren mit 4 mal angekreuzt Müdigkeit und Schwindel, 2 mal wurden Durchfall, Leibschmerzen, Hitzewallungen und starker Durst angegeben. Die BfS erreicht an T7 und T8 mit 5 Punkten ihr Maximum. Der Mittelwert beträgt 2.6. Das Zustandsbarometer liegt mit 70.3 Punkten auch hier etwas günstiger als unter Retardzubereitung- der niedrigste Wert liegt hier an Tag 5 mit 53. Im Tremorfragebogen erreicht der Proband mit

dem stärksten Zittern an T6 einen Mittelwert von 1.1. Das EEG zeigt keine Veränderungen.

Retard:

Auch diese Vp gibt für T2,4,5,7 verstärkten Stuhldrang mit Blähungen an. Am T8 klagt er über Blähungen in Verbindung mit leichten Magenschmerzen. In der BL kreuz der Proband 9 mal Müdigkeit, 8 mal Schwitzen, 6 mal Juckreiz sowie übermäßiges Schlafbedürfnis an, außerdem 5 mal Durchfall, 4 mal Reizbarkeit und 1 mal Hitzewallungen. Der Mittelwert der BfS liegt mit 8.3 schlechter als unter Normaltablette. Der höchste Wert wird an T0 mit 15 erreicht, gefolgt von T3 mit 13. Im Zustandsbarometer schneidet der Proband mit einem Durchschnitt von 65.2 besser ab als für Quilonum. Der schlechteste Wert liegt an T4 mit 51. Im Tremorfragebogen verschwindet der am T0 angeführte Tremor geringen Grades im Versuchsverlauf. Auch hier keine EEG-Auffälligkeiten.

Vp3:P.W.

Quilonum:

Der Proband äußert bei spontaner Befragung an keinem Versuchstag irgendwelche Beschwerden. Auch in der BL gibt er nur 2 mal Müdigkeit an. Auch in der BfS liegt die Vp mit einem Mittelwert von nur 2.1 mit Maximum von 5 an T0, gefolgt von 3 an T7 recht niedrig. Das Zustandsbarometer erreicht im Durchschnitt 88.2 mit Gipfel von 92 Punkten an T8. Im Tremorfragebogen zeigen sich keine Besonderheiten. Der geringe Ruhetremor besteht laut Angaben des Probanden schon seit längerer Zeit unabhängig von der Medikamenteneinnahme. Das EEG ist sowohl in der Voruntersuchung als auch in der Kontrolle an T7 unauffällig.

Retard:

Auch hier äußert der Proband keine Beschwerden. Ebenso in der BL, wo er nur 1 mal Leibschmerzen unter "kaum" ankreuzt. Die BfS liegt mit einem Mittelwert von 87.7 etwas günstiger als für Normaltablette, mit den Hauptbeschwerden an T4 mit 5. Das Zustandsbarometer ist mit 87.7 etwas unter dem von Normaltablette. Auch hier kein vermehrter Tremor. Im EEG fallen am Tag 7 Unregelmäßigkeiten mit zeitweiliger Hypernemie, K-Komplexen und Schlafspindeln auf, die als unregelmäßi-

ge Normvariante gedeutet werden, im Rahmen einer funktionellen Labilität. Für Lithium charakteristische EEG-Veränderungen, wie diffuse Verlangsamung, Verbreiterung des Frequenzspektrums, Potenzierung und Disorganisation des Hintergrundrhythmus und Empfindlichkeit auf Hyperventilation, sowie paroxysmale bilaterale synchrone Deltaaktivität, die von Mayfield und Brown (35) beschrieben wurden, sind nicht aufgetreten.

Vp4:P.Sch.

Quilounum:

Der Proband klagt bei beiden Durchgängen über depressive Verstimmungen, die jedoch nicht mit der Tabletteneinnahme in Zusammenhang stünden. Ebenfalls besteht seit einiger Zeit eine vegetative Dystonie. An Besonderheiten gibt der Proband an T4 ein ca. 1-minütiges pulssynchrones Klopfen der Schläfenregion bei einem Puls von 100 und damit verbundenen Schwindel an, das sich ca. 5 mal wiederholt, was jedoch eher auf die allgemeine vegetative Verstimmung des Probanden zurückzuführen sein dürfte. Auch in der BL klagt die Vp über zahlreiche Mißempfindungen wie, um nur die häufigst angekreuzten aufzuführen: 10 mal angekreuzt: Energielosigkeit, Müdigkeit, Mattigkeit, Innere Gespanntheit, Reizbarkeit, Juckreiz, Grübeleien, Sorgen, starker Durst. Über für Lithium spezifischere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Heißhunger, Zittern klagt der Proband nicht. Auch in der BfS schneidet die Vp am ungünstigsten von allen Vp ab. Er erreicht mit einem Durchschnitt von 42.9 recht hohe Werte, mit einem Maximum von 48 an T3. Im Zustandsbarometer erreicht er nur maximal 23 Punkte an T8 bei einem Mittelwert von 17.7 und niedrigstem Wert von 14 an T5. Der Tremorfragebogen unter Normaltablette ist unauffällig, ebenso wie das EEG, das keine Veränderungen zeigt.

Retard:

Außer der durchgehenden depressiven Verstimmung benennt der Proband keine versuchsabhängigen Beschwerden. In der BL zeigt sich auch für das Retardpräparat eine Beschwerdebäufung. Die meist angegebenen (10 mal) sind: Innere Unruhe, übermäßiges Schlafbedürfnis, Mattigkeit, Schlaflosigkeit,

Zittern, Grübeleien, Durchfall als bei den Vp häufigere Nebenwirkung des Retardpräparates wird auch hier 9 mal angegeben, ebenso wie Schwäche, Juckreiz, Vergesslichkeit und Sorgen. Die BfS liegt mit einem Durchschnitt von 46.4 mit Maximum an T 1 und 2 (49) schlechter als bei Quilonum. Das Zustandsbarometer liegt auch für Quilonum sehr niedrig, mit einem Mittelwert von 19.6 und Maximum von 24 (t5 und T6). Beim Tremorfragebogen ist ein Mittelwert von 5.8 zu verzeichnen, bei einem Maximalwert von 10 an T0. Das EEG zeigt keine Veränderungen.

Vp5: M.M.

Quilonum:

An T0, kurze Zeit nach Einnahme der Normaltabletten traten bei der Probandin Übelkeit auf und 2 Stunden nach Tabletteneinnahme mittelstarkes Erbrechen, was sich jedoch im weiteren Versuchsverlauf nicht wiederholte. In der BL werden über den Zeitraum T0-T9 insgesamt 8 mal Verstopfung, 6 mal Druckgefühl im Leib, 7 mal Reizbarkeit, 4 mal Energielosigkeit, Konzentrationsstörungen, Übelkeit, Zittern, 5 mal Sorgen und 3 mal Innere Unruhe, Schwindel und starker Durst angegeben. In der BfS erreicht die Probandin im Mittel 11.3 Punkte bei einem Maximum von 26 Punkten an T8. Ebenso liegt das Zustandsbarometer bei nur 72.3 Punkten (Mittelwert). Im Tremorfragebogen gibt die Probandin am T4,7, und 8 einen leichten Ruhetremor an. Das EEG zeigt an T7 "seltene Störungen, flüchtig, bilateral, nicht paroxysmal".

Retard:

Auch diese Vp gibt wie Vp 1 subjektiv an, das Präparat besser vertragen zu haben als die Normaltablette. Am T4 beklagt die Probandin stärkere Übelkeit und Frösteln. An den folgenden Tagen geringere, aber immer wieder auftretende Übelkeit. In der BL herrschen mit 6 mal angegeben Innere Unruhe, Zittern vor, während Durchfall auch hier 7 mal angegeben wird. Ferner werden noch Konzentrationsstörungen (4 mal), Druckgefühl im Leib (3 mal), Reizbarkeit und Übelkeit (2 mal), sowie 1 mal Energielosigkeit, Schwäche, Leibschmerzen, Vergesslichkeit, Sorgen und starker Durst aufgeführt. In der

BfS erreicht die Probandin , günstiger als für Normaltablette nur 3.8 Punkte. Ebenso liegt das Zustandsbarometer mit 76.8 etwas besser. Auch hier klagt die Probandin an den Tagen 4-9 über einen minimalen Ruhetremor. Das EEG ist bei diesem Präparat unauffällig.

Vp6:C.S.

Quilolum:

Am T0 wird von der Probandin circa 2 Stunden nach Tablettenaufnahme über mittelstarke Übelkeit und Erbrechen geklagt. Am T5 trat wiederum mittelstarke Übelkeit auf, ebenfalls wieder etwa 2 Stunden nach Einnahme der abendlichen Dosis von Normaltabletten. Die BL zeigt mit 7 mal angegeben Sorgen, mit 5 mal Energielosigkeit, mit 4 mal Konzentrationsstörungen, Heißhunger, mit 3 mal Innere Unruhe, Müdigkeit, Mattigkeit, Druckgefühl im Leib, Vergeßlichkeit, mit 2 mal Übelkeit,,Grübeleien und starker Durst, sowie mit 1 mal Schwäche, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit. In der BfS erreicht die Probandin durchschnittlich 13.8 Punkte mit einem Gipfel an T8 von 35. Das Zustandsbarometer zeigt dazu passend ein Mittel von 64.6 mit einem Tiefpunkt an T8 mit nur 42. Tremorfragebogen und EEG sind unauffällig.

Retard

Hier äußert die Probandin keinerlei Beschwerden. Auch sie meint, sie würde dieses Präparat besser vertragen als die Normaltablette. In der BL gibt sie 7 mal Müdigkeit an, 5 mal übermäßiges Schlafbedürfnis, Schwäche, Mattigkeit, 3 mal Energielosigkeit, 2 mal Durchfall und Heißhunger, sowie 1 mal Reizbarkeit, Druck im Leib, Grübeleien. Die BfS liegt mit 11.3 Punkten etwas günstiger als für Normaltablette. Das Maximum wird auch hier an T8 mit 21 Punkten erreicht. Auch das Zustandsbarometer liegt mit einem Mittelwert von 86 etwas höher , mit einem Gipfel von 94 Punkten an T0. Der schlechteste Wert wird auch hier an T8 mit 69 Punkten erreicht. Tremorfragebogen und EEG zeigen keine Besonderheiten.

Vp7:H.H.

Quilonum:

Bei dieser Probandin betrug, ebenso wie bei Vp8 die tägliche Dosis an Normaltabletten nur 24.3 mval Lithium (3 Tabletten). Die Dosierung von Retard war wie bei den anderen Vp 32.4 mval/die.

Die Probandin gibt an, das Präparat gut zu vertragen. Im Gegensatz zu den anderen Probandinnen klagt sie nicht über Übelkeit. Lediglich treten über den Versuchszeitraum verteilt, gelegentliches Zittern sowie geringe Müdigkeit auf. Die in der BL angegebenen Beschwerden sind ihrer Häufigkeit nach folgende: 8 mal Müdigkeit und Zittern, 5 mal Reizbarkeit, 4 mal Mattigkeit, 3 mal Verstopfung, Heißhunger, 2 mal übermäßiger Schlafwunsch, Hitzewallungen, starker Durst, 1 mal Energielosigkeit, Schwäche, Übelkeit, Sorgen. Die BfS zeigt mit einem Durchschnitt von nur 1.9 Punkten niedrigere Werte als bei den Probanden mit höherer Dosierung. Der Höchstwert liegt mit 5 Punkten an T3. Das Zustandsbarometer liegt jedoch mit einem Mittelwert von 69.5 nicht so günstig. Der niedrigste Wert liegt an T3 mit 59. Der Tremorfragebogen zeigt einen Durchschnittswert von 1.7, mit der größten Zittrigkeit an T3 und T7 mit je 3 Punkten. Das EEG ist unauffällig.

Retard:

Auch diese Probandin klagt über leichten Durchfall ab T1, sowie über leichte Konzentrationsstörungen an T6, mit der Angabe, sie fühle sich "leicht umdämmert". Die BL zeigt mit 9 mal aufgeführt Schwitzen, mit 8 mal Zittern, mit 7 mal Durchfall, mit 5 mal Müdigkeit, Mattigkeit, Druckgefühl im Leib, Hitzewallungen, mit 4 mal Schwäche und starker Durst, mit 3 mal Leibschmerzen und 1 mal Innere Unruhe. Die BfS liegt mit einem Durchschnitt von 3.1 etwas schlechter als für Normaltablette, mit einem Gipfel von 7 Punkten an T6. Das Zustandsbarometer liegt mit 76 Punkten und niedrigstem Wert von 62 etwas günstiger. Das Zittern scheint mit 2.2 etwas stärker zu sein als unter Normaltablette, mit 4 Punkten an T4 als Höchstwert. Das EEG zeigt an T7 "weniger rasche Frequenzen und Vigilanzwechsel im Vergleich zum Vor-EEG."

Vp8:B.W.

Quilonum:

Der Proband erhielt dieselbe Dosis wie Vp 7. Außer dem Gefühl einer "gelegentlichen Umdämmerung" gibt der Proband keine subjektive Beeinträchtigung an. In der BL werden 6 mal Müdigkeit und Mattigkeit, 4 mal Schlaflosigkeit, 3 mal Energielosigkeit und Schwäche, 2 mal Zittern und starker Durst sowie 1 mal Konzentrationsstörungen beklagt. Auch hier liegt die BfS mit einem Maximum von 2 an T1 und T4 günstiger als bei den Probanden mit höherer Dosierung der Normaltablette. Der Mittelwert von T0-T9 beträgt nur 0.6. Das Zustandsbarometer liegt bei einem Mittelwert von 62.9 mit Tiefpunkt an T3 mit nur 53 Punkten. Tremorfragebogen und EEG sind unauffällig.

Retard:

Hier äußert der Proband keinerlei Mißempfindungen. Er vertrage das Präparat ausgezeichnet. In der BL werden lediglich 4 mal Mattigkeit, 2 mal übermäßiger Schlafwunsch und Müdigkeit sowie 1 mal Schlaflosigkeit und starker Durst angekreuzt. Die BfS zeigt einen Mittelwert von 1.1 mit Maximum von 6 Punkten an T7. Das Zustandsbarometer liegt mit einem Mittelwert von 68.2 etwas günstiger als für Normaltablette, mit einem Minimalwert von 62 an T2 und T4. Tremorfragebogen und EEG sind wieder ohne Besonderheiten.

b) zusammenfassende Darstellung der Nebenwirkungen

Ein, wie in der Arbeit von Persson (36) diskutierter Zusammenhang des Tremor mit der Höhe des Lithiumspiegels und der Anstiegssteilheit des Spiegels konnte in unserer Arbeit nicht gefunden werden. Allerdings war die Zahl der Vp bei uns viel geringer als in o.a. Studie, die 19 Versuchspersonen umfaßte.

Die durch die Fragebögen ermittelten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten sind unwesentlich. Zwar sind die Ergebnisse für Retard etwas besser als für Normaltablette, die Differenz ist jedoch sehr gering. So liegt das Zustandsbarometer bei Retard bei 69.1 (Mittelwert der Vp1-6 von T0

-T9), für Normaltablette mit einem Mittelwert von 65.82 etwas niedriger (Tab.23). Ebenso werden in der BfS nur 13.13 Beschwerdepunkte für Retard erreicht (ebenfalls Mittelwert Vpl-6 für T0-T9) und 13.38 für Normaltablette. Die BL liegt jedoch für Normaltablette mit einem Mittelwert von 9.60 vs. 12.18 für Retard etwas günstiger. Der Tremorfragebogen ergibt 1.7 als Mittelwert für Retard und 0.1 für Normaltablette.

Bemerkenswert erscheint, daß die Vp, die unter Normaltablette die ungünstigsten Werte aufweist, das auch unter Retard zeigt. So hat Vp mit 42.9 Mittelwert den höchsten Wert aller Vp in der BfS, ebenso für Retard mit 46.4. Diese Vp zeigt auch im Zustandsbarometer und in der BL die mit Abstand schlechtesten Werte unter beiden Präparaten. Die niedrigsten Werte in der BfS (Vp 1-6) wies Vp3 auf, die auch in der BL und im Zustandsbarometer am günstigsten lag. Den stärksten Tremor zeigt auch Vp4, allerdings nur unter Retard mit Mittelwert 5.8, für Normaltablette ergaben sich als Mittelwert T0-T9 0 Punkte.

Zur genaueren Qualifikation der Nebenwirkungen wurde noch eine Aufschlüsselung über Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp vorgenommen (Tab.29). Dabei fällt bei der Retardmedikation auf, daß die gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vordergrund stehen. Durchfall wird hier von 6 Vp als Nebenwirkung beklagt (für Normaltablette nur 2 Vp). 4 Probanden klagen über Druckgefühl im Leib (Normaltablette 2 Vp). Auch Leibschmerzen werden häufiger angeführt (3 Vp vs. 2 Vp). Ferner klagen unter Retard 3 Vp über starkes Schwitzen , während dieser Punkt unter Normaltablette bei keiner Vp angegeben wird.

Für Normaltablette dominieren an Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, ebenso wie der Heißhunger (4 Vp unter Quilolum, 2 Vp unter Retard). Auch klagen bei Normaltablette 6 Probanden über starken Durst, bei Retard 4 Vp. Konzentrationsstörungen werden doppelt so häufig angeführt (4:2), Energielosigkeit von 5 Vp unter Normaltablette und von 2 Vp unter Retard. Ferner gaben 2 Vp mehr Müdigkeit als Symptom an, was sich jedoch nicht in Übereinstimmung mit übermäßigem Schlafwunsch befindet (für Normaltablette 3 mal angegeben, für Retard 4 mal). Andere Symptome wie Zittern, Hitzewal-

lungen, Reizbarkeit, Mattigkeit werden bei beiden Präparaten etwa gleichhäufig genannt, ebenso wie Vergeßlichkeit, Sorgen über berufliche oder private Probleme.

Auch ein Zusammenhang zwischen Serum- Spitzenspiegel und Häufigkeit der Nebenwirkungen, wie u.a. bei Voggenauer (37) gefunden, konnte in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden. So zeigt Vp 6 z.B. unter Normaltablette den höchsten Spitzenspiegel (siehe auch Tab. 15) aller Vp mit 0.77 mval Lithium an T6, doch durchaus nicht die größte Häufung von Nebenwirkungen. Auch zeigt sich z.B. unter Retard bei Vp 2 am Tag mit dem höchsten Spitzenspiegel (T5 mit 0.5 mval Lithium- siehe Tab. 2) ein günstiger Wert für Zustandsbarometer und BfS und ein gutes Allgemeinbefinden.

Insgesamt waren bei unserer Studie die Nebenwirkungen eher als gering einzuschätzen. Bei keinem der Probanden ergaben sich so schwerwiegende Beeinträchtigungen, daß deshalb die Teilnahme aufgegeben oder der Versuch unterbrochen werden mußte. Da sich unser Versuchszeitraum nur über 10 Tage erstreckte , verfolgten wir die weitere Entwicklung der Nebenwirkungen nicht mehr.

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den
einzelnen Versuchspersonen Tab.29

Nebenwirkung	Retardpräparat								Quilonum							
	vp1	vp2	vp3	vp4	vp5	vp6	vp7	vp8	vp1	vp2	vp3	vp4	vp5	vp6	vp7	vp8
Innere Unruhe	4			10	6		1					9	3	3		
Durchfall	3	5		9	7	2	7			2		6				
Verstopfung													8		3	
Energielosigkeit				7	1	3						10	4	5	1	3
Übermäß. Schlafwunsch		6		10		5	2					7			2	4
Müdigkeit		9		7		7	5	2		4	2	10	1	3	8	6
Schwäche				9	1	5	4					3		1	1	3
Mattigkeit				10		5	5	4				10		3	4	6
Schlaflosigkeit				10				1				9		1		4
Konzentrationsstörung				6	4							7	4	4		1
Innere Gespanntheit				6								10				
Reizbarkeit		4		8	2	1						10	7	1	5	
Leibschmerzen			1		1	3				2		2				
Druck im Leib				3	3	1	5						6	3		
Heißhunger	5					2			7			2		4	3	
Übelkeit				2					2				4	2	1	
Hitzewallungen	2	1				5				2		1			2	
Schwitzen		8		7			9									
Zittern				10	6		8						4		8	2
Juckreiz		6		9								10				
Schwindel									4				3			
Grubelei				10		1	1					10		2		
Vergeßlichkeit				9	1							8	2	3		
Sorgen				9	1		3					10	5	7	1	
starker Durst				8	1		4	1		2		10	3	2	2	2

Lithium-Plasmaspiegel
Maxima im Steady-state
T4-T8 (mval/l)

Maxima der Urinausscheidung
T1-T9 (mval/die)

Tab. 29

	Quilonum	Retard	Quilonum	Retard
Vp1	T6:0.53	T5:0.5	T6:33.47	T5:25.89
Vp2	T8:0.74	T5:0.5	T5:33.34	T6:22.81
Vp3	T8:0.55	T6:0.56	T5:28.68	T6:26.74
Vp4	T6:0.54	T7:0.55	T5:26.93	T5:20.65
Vp5	T8:0.65	T7:0.63	T4:32.08	T6:22.02
Vp6	T6:0.77	T6:0.70	T4:29.08	T7:28.44
Vp7	T7:0.50	T7:0.55	T7:25.58	T7:19.50
Vp8	T7:0.43	T8:0.66	T6:24.94	T6:27.66
MW	0.58	0.59	24.19	24.2
SD	±0.74	±0.12	±3.35	±3.4

Mittelwerte T0-T9 für die einzelnen Vp und MW±SD Vp 1-6

Tab. 30

1= Normaltablette 2= Retardpräparat

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Vp1	7.6	7.1	3.8	9.0	81.8	79.3	0	0
Vp2	2.6	8.3	4.4	7.9	70.3	65.2	1.1	0.2
Vp3	2.1	1.9	0.2	0.3	88.2	87.7	Ruhe- tremor	Ruhe- tremor
Vp4	42.9	46.4	32.3	46.0	17.7	19.6	0	5.8
Vp5	11.3	3.8	7.5	4.3	72.3	76.8	Ruhe- tremor	Ruhe- tremor
Vp6	13.8	11.3	9.4	5.6	64.6	86.0	0.2	0
Vp7	1.9	3.1	6.9	17.4	69.5	76.0	1.7	2.2
Vp8	0.6	1.1	4.9	1.5	62.9	68.2	0	0
MW	13.38	13.13	9.6	12.18	65.82	69.1	0.1	1.7
SD	15.18	16.63	11.57	16.84	25.04	25.54	0.11	2.77

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung:

Vp 1 Tab. 21

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	7	4	5	6	69	83	0	0		
T1	9	19	1	18	89	40	0	0		
T2	8	4	2	9	76	85	0	0		
T3	8	5	11	2	89	93	0	0		
T4	6	5	7	5	84	87	0	0		
T5	5	4	4	6	88	91	0	0		
T6	8	10	4	8	87	84	0	0		
T7	8	5	2	16	90	72	0	0	keine	keine
T8	11	6	0	10	65	80	0	0		
T9	6	9	2	10	81	78	0	0		
$\bar{x}$	7.6	7.1	3.8	9.0	81.8	79.3	0	0		

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 2 Tab. 22

	Bfs			BL			Zustands- barometer			Tremor- fragebogen			EEG- Veränderungen		
	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2
T0	2	1	15	3	2	1	55	53	53	1	1	2			
T1	0	1	7	2	4	4	76	77	77	1	1	0			
T2	0	1	7	1	5	5	66	57	57	1	1	0			
T3	4	1	13	3	5	5	68	56	56	1	1	0			
T4	4	1	11	2	8	8	65	51	51	1	1	0			
T5	2	1	4	7	7	7	53	73	73	1	1	0			
T6	0	1	7	7	6	6	76	54	54	2	1	0			
T7	5	1	7	4	8	8	66	68	68	1	1	0	keine	keine	
T8	5	1	10	10	9	9	100	83	83	1	1	0			
T9	4	1	2	5	6	6	78	80	80	1	1	0			
$\bar{x}$	2.6	1	8.3	4.4	7.9	7.9	70.3	65.2	65.2	1.1	1.1	0.2			

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 3 Tab. 23

	BFS		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	5	3	2	3	77	88	Ruhe- tremor	Ruhe- tremor		
T1	2	1	0	0	89	91	"	"		
T2	0	2	0	0	87	92	"	"		
T3	2	2	0	0	87	88	"	"		
T4	1	5	0	0	92	77	"	"		
T5	1	2	0	0	90	88	"	"		
T6	1	1	0	0	88	89	"	"		
T7	3	1	0	0	90	88	"	"	siehe Text	siehe Text
T8	3	1	0	0	92	88	"	"		
T9	3	1	0	0	90	88	"	"		
$\bar{x}$	2.1	1.9	0.2	0.3	88.2	87.7				

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 4 Tab. 24

	BFS		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	47	45	43	59	20	14	0	10		
T1	43	49	36	51	16	18	0	7		
T2	44	49	37	47	16	20	0	6		
T3	48	45	34	45	16	20	0	6		
T4	45	47	35	42	16	18	0	6		
T5	40	47	31	44	14	24	0	6		
T6	42	45	29	41	17	24	0	4		
T7	40	45	26	43	20	18	0	4	keine	keine
T8	37	46	28	47	23	19	0	4		
T9	43	46	24	42	19	21	0	5		
$\bar{x}$	42.9	46.4	32.3	46	17.7	19.6	0	5.8		

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp.-zahlmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung:

Vp 5 Tab. 25

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	9	5	9	3	72	77	0	0		
T1	7	4	6	1	71	76	0	0		
T2	9	1	11	0	72	76	0	0		
T3	14	1	13	2	68	75	0	0		
T4	6	23	6	10	76	66	Ruhe- tremor			
T5	12	4	2	7	73	73	0	"		
T6	10	0	4	5	76	74	0	"		
T7	17	0	9	4	67	81	Ruhe- tremor		siehe Text	keine
T8	26	0	12	6	73	81	"	"		
T9	3	0	3	5	75	89	0	"		
$\bar{x}$	11.3	3.8	7.5	4.3	72.3	76.8				

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 6 Tab. 26

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	13	10	13	2	79	94	0	0		
T1	11	6	16	2	55	90	0	0		
T2	19	8	4	8	47	91	0	0		
T3	16	20	7	2	56	87	0	0		
T4	7	9	4	6	77	86	0	0		
T5	9	12	0	10	69	91	0	0		
T6	8	14	10	8	71	83	0	0		
T7	10	6	16	6	71	78	0	0	keine	keine
T8	35	21	12	6	42	69	0	0		
T9	10	6	12	6	79	91	2	0		
$\bar{x}$	13.8	11.3	9.4	5.6	64.6	86.0	0.2	0		

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 7 Tab. 27

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	0	2	6	16	71	80	4	2		
T1	2	2	5	18	75	77	1	2		
T2	2	0	11	19	60	85	2	1		
T3	5	0	13	20	59	84	3	2		
T4	0	1	4	19	79	79	0	4		
T5	1	5	5	17	74	70	1	3		
T6	3	7	6	21	62	62	0	2		
T7	2	6	6	18	68	75	3	1	keine	siehe Text
T8	2	3	8	13	73	72	2	3		
T9	2	5	5	13	74	76	1	2		
$\bar{x}$	1.9	3.1	6.9	17.4	69.5	76.0	1.7	2.2		

Nebenwirkungen bei den einzelnen Vp -zahlenmäßige Auswertung der Fragebögen-
 1= Normaltablette; 2= Retardzubereitung.

Vp 8 Tab.28

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen		EEG- Veränderungen	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
T0	1	0	7	0	57	73	0	0		
T1	2	2	1	2	73	69	0	0		
T2	0	0	5	0	64	62	0	0		
T3	0	0	5	0	53	67	0	0		
T4	2	1	5	1	72	62	0	0		
T5	0	2	8	3	62	63	0	0		
T6	1	0	7	1	62	68	0	0		
T7	0	6	7	7	63	65	0	0	keine	keine
T8	0	0	0	1	66	71	0	0		
T9	0	0	4	0	57	82	0	0		
$\bar{x}$	0.6	1.1	4.9	1.5	62.9	68.2	0	0		

Mittelwerte T0-T9 für die einzelnen Vp und MW:SD Vp 1-6

Tab. 30

1 = Normaltablette 2 = Retardpräparat

	Bfs		BL		Zustands- barometer		Tremor- fragebogen	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Vp1	7.6	7.1	3.8	9.0	81.8	79.3	0	0
Vp2	2.6	8.3	4.4	7.9	70.3	65.2	1.1	0.2
Vp3	2.1	1.9	0.2	0.3	88.2	87.7	Ruhe- tremor	Ruhe- tremor
Vp4	42.9	46.4	32.3	46.0	17.7	19.6	0	5.8
Vp5	11.3	3.8	7.5	4.3	72.3	76.8	Ruhe- tremor	Ruhe- tremor
Vp6	13.8	11.3	9.4	5.6	64.6	86.0	0.2	0
Vp7	1.9	3.1	6.9	17.4	69.5	76.0	1.7	2.2
Vp8	0.6	1.1	4.9	1.5	62.9	68.2	0	0
MW	13.38	13.13	9.6	12.18	65.82	69.1	0.1	1.7
SD	15.18	16.63	11.57	16.84	25.04	25.54	0.11	2.77

E. Diskussion der Ergebnisse

1. Allgemeines

In einer offenen randomisierten cross- over Studie an 8 gesunden normalgewichtigen freiwilligen Versuchspersonen im Alter zwischen 23 und 27 Jahren wurde an der Psychiatrischen Universitätsklinik München die Pharmakokinetik einer Lithium- Normaltablette (Quilonum^R) mit der einer neuen galenischen Retardzubereitung von Lithiumcarbonat verglichen. Es sollte insbesondere geprüft werden, ob bei der neuen Retardzubereitung eine zweimalige Applikation pro Tag zu einem ausreichenden Lithiumserumspiegel über 24 Stunden führt.

2. Problemstellung der Arbeit

Die Effektivität von Lithium-Salzen bei der Therapie von manischen Zuständen wurde bereits in zahlreichen Untersuchungen bestätigt. Ein Nachteil der Lithium- Therapie ist, daß das Salz- normalerweise Lithiumcarbonat- schnell absorbiert und wieder eliminiert wird; deshalb muß das Salz, um ausreichende Plasmaspiegel zu gewährleisten drei oder vier mal täglich verabreicht werden. Damit verbunden sind relativ schnell erreichte hohe Spitzenspiegel bei nur enger therapeutischer Breite des Lithium. Ferner ergeben sich Complianceprobleme bei der zur Gewährleistung ausreichender Plasmaspiegel drei bis vier mal täglichen Applikation. Eine Retardzubereitung soll bei Vermeidung o.a. Nachteile doch eine ausreichende Resorption gewährleisten. Entsprechend den Ergebnissen einiger Untersuchungen treten bei Lithium-Retardtabletten eine Reihe von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Tremor seltener als bei Normalzubereitungen auf (49,50). Allerdings scheinen Retardtabletten häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden zu führen. Pharmakokinetische Untersuchungen von Tyrer ergaben, daß viele handelsübliche Retardzubereitungen entweder nicht ausreichend resorbiert werden (z.B. Phasal) oder keinen deutlichen Retardeffekt

fekt aufweisen, sich pharmakokinetisch eher wie Normaltabletten verhalten (51,52). Unsere Studie sollte daher folgende Untersuchungsschwerpunkte umfassen : den Vergleich der steady-state Spiegel im Plasma und im Erythrocyten , die Urinausscheidung, sowie den Vergleich der Nebenwirkungen beider Präparate.

Das Verhältnis des Lithiumspiegels zwischen Plasma und Erythrocyt, der sog. Lithiumquotient, wird häufig mit der klinischen Wirksamkeit von Lithium in Beziehung gebracht. Die Natriumpumpe in der Membran der roten Blutzelle bedarf derselben kaliumaktivierten, magnesiumabhängigen und magnesiumaktivierten ATP-asen wie die Zellen im Gehirn (53). Frazer et al (54) konnten an Ratten zeigen, daß das Maß der Lithiumanreicherung im Gehirn und in den Erythrocyten gleich ist, sowohl nach akuter, als auch nach chronischer Verabreichung. In Übereinstimmung damit stehen auch Untersuchungsergebnisse, die eine Erhöhung der Intensität und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei hohem Lithiumquotienten postulieren (55,56). Eine ausreichende Anreicherung des Lithium aus der Retardzubereitung im Gewebe müßte sich auch in entsprechend hohen Erythrocytenspiegeln von Lithium ausdrücken. Aus diesem Grunde haben wir auch den Vergleich des Ery/Plasma-Lithiumquotienten in unsere Studie aufgenommen.

3. Versuchsdesign

Jeweils 4 Versuchspersonen erhielten in randomisierter Zuordnung entweder zuerst die Normaltablette oder die neue galenische Retardzubereitung. Nach Abschluß der ersten Untersuchungsperiode wurde den Versuchspersonen nach einem medikamentenfreien Intervall von 36±3 Tagen das jeweils andere Medikament verabreicht. Die Normaltablette enthielt 536 mg Lithium-Acetat(8.1 mmol Lithium); die neue Retardzubereitung enthielt pro Kapsel 400 mg Lithium-Carbonat(10.8 mmol Lithium). Die tägliche Lithium- Dosis betrug 32.4 mval (4 Tabletten Quilonum oder 3 Kapseln Retard), jeweils 9 Tage lang.

4. Vergleich der steady-state Spiegel im Plasma und in den Erythrocyten nach subchronischer Gabe

Nach Beginn der subchronischen Lithiumeinnahme an Tag 2 wird bei Normaltabletten bereits am Tag 4 ein steady-state erreicht, wie aus Abb. 11 deutlich zu ersehen ist. Bis zum Tag 8 findet keine nennenswerte Änderung der 12- Stunden Lithium-Werte mehr statt. Bei den Normaltabletten wurde im steady-state eine mittlere Plasmakonzentration von 0.58 ± 0.09 mval/l ($0.48-0.70$ mval/l) ermittelt (siehe Tab.3). Nach Beginn der subchronischen Einnahme von Retardtabletten findet über mehrere Tage ein kontinuierlicher Anstieg der 12- Stunden Lithium-Werte im Plasma statt. Der steady-state ist etwa am Tag 6 erreicht, die mittlere Lithiumkonzentration beträgt zu diesem Zeitpunkt 0.52 ± 0.06 mval/l ($0.45-0.58$ mval/l)- Vergleich ebenfalls Tab 3-.

Der Verlauf der Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten weist eine ähnliche Charakteristik wie der Verlauf im Plasma auf. Für Normaltabletten wird nach 2 Tagen ein Plateau erreicht, eine wesentliche Änderung der Konzentrationen findet bis zum Tag 8 nicht mehr statt. Bei den Retardtabletten zeigt sich dagegen wie im Plasma bis zum Tag 6 ein kontinuierlicher Anstieg der Lithiumkonzentration in den Erythrocyten, die anschließend wieder geringfügig abfällt. Die im steady-state gemessenen Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten betragen bei Normaltabletten 0.25 ± 0.07 mval/l, bei Retardtabletten 0.22 ± 0.09 mval/l. Ein Vergleich beider Zubereitungsformen zeigt, daß nach Gabe von Normaltabletten rascher ein steady-state im Plasma erreicht wird. An Tag 6, also 4 Tage nach Beginn der subchronischen Einnahme von Lithium, unterscheiden sich die 12-Stunden Lithium-Werte nur noch geringfügig. Diese Befunde entsprechen den Beobachtungen von Coppen, der bei der Untersuchung einer Retardzubereitung die Ausbildung eines steady-state Spiegels nach Ablauf von 7 Tagen fand (57). Laut Amdisen (58) ist für eine Retardzubereitung eher ein geringfügig höherer steady-state Spiegel als für Normalzubereitung zu

erwarten. Dies konnte auch von Cooper an einer Untersuchung mit 12 Probanden bestätigt werden. Bei uns lag die mittlere Lithiumkonzentration für die Retardzubereitung etwas niedriger als für Normaltablette, wobei die Fluktuation unter Retard doch geringer war. Die im steady-state für Normaltabletten gemessenen Lithium-Plasma Spiegel sind nur geringfügig höher als unter Retardzubereitung. Auch die steady-state Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten unterscheiden sich ebenfalls nur unwesentlich. den größten Ery/Plasmaquotient unter Quilonum erreicht mit 0.57 Vp 5. Auch unter Retard ist dieser Quotient bei Vp 5 ziemlich hoch (0.51). Diese Werte sind jedoch nicht ungewöhnlich, ist doch bekannt, daß der intra-extrazelluläre Lithiumquotient starke interindividuelle Unterschiede speziell bei Dauerbehandlung aufweist, intraindividuell aber recht konstant bleibt (59). Eine Korrelation zwischen Häufigkeit und Intensität von Nebenwirkungen mit einem hohen Lithiumquotienten (s.a. 55, 56) konnte von uns nicht bestätigt werden. Allerdings muß man auch berücksichtigen, daß unser Beobachtungszeitraum nur jeweils 9 Tage umfaßte und hierfür doch die Erfassung einer größeren Zahl von Patienten oder Probanden nötig wäre.

5. Lithium-Pharmakokinetik am Tag 7, während subchronischer Lithiumgabe (ab Tag 2)

7 Tage nach Beginn chronischer Lithiumeinnahme hat sich, wie aus Abb. 11 zu ersehen ist, bei beiden Zubereitungsformen ein steady-state eingestellt.

Abb. 20 zeigt, daß am Tag 7, jeweils nach Einnahme von Normaltabletten (0, 4, 12 Stunden) deutliche Lithium-Serum-Spitzen auftreten. Wie erwartet, tritt die am stärksten ausgeprägte Konzentrationsspitze abends (14 Stunden) auf, da zu dieser Zeit auch die höhere Dosis (16.2 mval Lithium) gegeben wurde. Der höchste Spitzenspiegel wird mit 1.20 mval/l von Vp 5 um 23 Uhr erreicht (Tab. 5).

Der maximale Anstieg der Lithiumkonzentration nach Gabe von Normaltabletten, bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt 0, beträgt 0.38 mval/l (Abb.22). Nach Einnahme von Retardkapseln (Abb.21) bei 0 und 12 Stunden wird jeweils nur ein langsamer und geringfügiger Anstieg der Lithiumkonzentration im Plasma beobachtet. Hier wird der höchste Spitzenspiegel mit 0.77 mval/l erreicht (Vp 5 und 6). Der Konzentrationsverlauf ist gleichmäßig und der maximale Anstieg nach Einnahme der Retardkapseln beträgt 0.11 mval/l. Konzentrationsspitzen werden, wie auch bereits am Tg 0 (siehe Arbeit von Frau Hadersdorfer), nicht beobachtet. Während Meinhold (61) als Maß für die Bioverfügbarkeit von Lithiumkarbonat als wesentlichen Faktor die Höhe der Serumspitzenspiegel angibt, findet Tyrer (62) in einer Untersuchung, daß keine Beziehung zwischen der Höhe des Spitzenspiegels und der Absorption bestünde, jedoch eine hohe Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Absorption. Wie bereits erwähnt stellten wir in unserer Arbeit wesentliche Unterschiede in der Höhe der Spitzenspiegel beider Präparate fest. Während für Retard die Spitzenwerte für Vp 1-6 nach der 9 Uhr- Einnahme nur $\bar{x} = 0.67$ mval/l erreichten, waren sie für Quilonum mit $\bar{x} = 0.94$ mval/l deutlich höher. Nach den 21 Uhr- Einnahmen erreichten die Spitzen $\bar{x} = 0.98$ mval/l für Normaltablette und nur 0.50 mval/l für Retard als Mittelwert der Vp 1-6. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Angaben in der Literatur über die Anforderungen an ein geeignetes Retardpräparat: die Amplitude des postabsorptiven Lithiumspiegels ist deutlich geringer als für die Normalzubereitung, ebenso die Fluktuationen während eines Dosisintervalls, bei doch ausreichender Resorption. Auch die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenspiegels, lt. Meinhold eine Funktion der Absorptionsrate, ist unter Retard länger, was auch für eine verzögerte Lithiumfreisetzung spricht. Unter Normaltablette treten die Spitzenspiegel früher auf: für die 9 Uhr-Einnahme nach $\bar{x} = 0.88$ Stunden, für die 13 Uhr- Einnahme nach $\bar{x} = 1.5$ Stunden, für die

zubereitung eine geringere Lithiummenge resorbiert wurde als aus der Normaltablette.

7. Kumulative Urinausscheidung am Tag 7

Auch hier ergibt sich, wie erwartet, daß die Urinausscheidung für Retard im Beobachtungszeitraum von 24 Stunden verzögert einsetzt und niedriger liegt als unter Normaltablette (außer Vp 6 und 8). Die größte Ausscheidung für Normaltablette wurde im zweiten 4- Stunden Intervall von 13-17 Uhr gemessen, während für Retard die höchste Urinausscheidung erst im dritten 4-Stunden Intervall von 17-21 Uhr verzeichnet wurde (Tab. 20). Auch das spricht, ebenso wie die etwas später auftretenden Spitzenspiegel unter Retard für eine verzögerte Resorption.

8. Erfassung von Nebenwirkungen

Von den zahlreichen Nebenwirkungen, die während einer Lithiumtherapie auftreten können, wie **gastrointestinale**, kardiovaskuläre und auch teratogene, richteten wir unser Hauptaugenmerk auf die gastrointestinalen Beschwerden. Verschiedene Autoren geben für Retardpräparate eine Häufung gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Stuhldrang, Durchfall, Blähungen, Leibschmerzen (73,74) an. Besonders zu Beginn der Lithiumtherapie sollen Beschwerden wie Leibschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen auftreten, wobei vor allem die beiden letzteren Hinweise für eine drohende Lithiumintoxikation geben können.

Bei unserer Untersuchung war auffallend, daß unter Retardkapseln Beschwerden wie Durchfall, Leibschmerzen, Druckgefühl im Leib im Vordergrund standen. Ähnliche Ergebnisse bei anderen Autoren werden mit einer möglicherweise verzögerten Resorption aus dem distalen Gastrointestinaltrakt in Beziehung gebracht (75). Persson (46) sieht eine Koinzidenz zwischen Durchfällen und niedrigeren Lithium-Serumspiegeln. Bei uns war festzustellen, daß die Probanden mit den höheren Plasmaspiegeln sich im Beklagen über gastrointestinale Nebenwirkungen unter Retard

nicht von denen mit niedrigeren unterschieden. So klagten z.B. Vp 5 und 6 mit den höchsten steady-state Plasmaspiegeln (0.57 bzw. 0.58 mval/l) für Retard ebenso über Durchfall und Druck im Leib, wie z.B. Vp 1 und 4 mit den niedrigsten Retard Plasma steady-state Spiegeln (0.45 bzw. 0.47 mval/l). Auch unter Quilonum klagten Vp 5 und 6 mit hier ebenfalls höchsten steady-state Spiegeln von 0.63 bzw. 0.70 mval/l **über** Druckgefühl im Leib.

Unter Quilonumeinnahme dominierten Übelkeit und Erbrechen , vorwiegend am ersten Tag der Tabletteneinnahme. Die Übelkeit steht lt. Persson in enger Beziehung zum steileren Anstieg des Lithiumspiegels im Plasma unter Normaltablette.

Bei der Untersuchung des Tremor konnten wir keinen Unterschied zwischen beiden Präparaten feststellen. Die Erhebung erfolgte nach subjektiven Angaben der Probanden. Methoden zur Objektivierung der Tremormessung, wie Lochscha-blone, Tremometer oder motorische Leistungsserie standen uns nicht zur Verfügung. In der Literatur wird der Tremor ebenfalls höheren Lithiumspiegeln zugeschrieben, und in Zusammenhang mit einem steileren Anstieg der Plasmakurve gebracht, wie auch die Übelkeit (77). Bei uns wurde im Durchschnitt eher für Retard eine größere Tremorneigung festgestellt. Dieses Ergebnis ist aber erstens wegen der doch relativ geringen Probandenzahl sowie der fehlenden Objektivierung der Tremormessung sicher nicht signifikant. Auch die Beurteilung eines angeblich wesentlichen Vorteils von Retardpräparaten in der Langzeitmedikation, nämlich bessere Konzentration und Leistungsfähigkeit gegenüber Normalzubereitungen (78) war leider über den kurzen Zeitraum nicht möglich.

Insgesamt waren in unserer Studie die Nebenwirkungen beider Präparate eher als gering einzuschätzen. Bei keinem der Probanden ergaben sich so schwerwiegende Beeinträchtigungen, daß deshalb die Teilnahme aufgegeben oder der Versuch unterbrochen werden mußte.

Bemerkenswert erscheint noch, daß vier der Versuchspersonen bei Befragung unmittelbar nach dem zweiten Durchgang

der Medikamenteneinnahme , spontan angaben, im Überblick das Retardpräparat besser vertragen zu haben, die Beeinträchtigung sei geringer gewesen (Vp 1,5,6 und 8). Dies korreliert nicht unbedingt mit den Ergebnissen der Nebenwirkungsfragebögen, wobei z.B. Vp 1 im Zustandsbarometer über den Beobachtungszeitraum für Retard etwas schlechter steht, ebenso Vp 8 in der BfS.

F. Zusammenfassung

Neuere pharmakologische Untersuchungen zeigten, daß viele der handelsüblichen Lithium-Retardpräparate entweder eine ungenügende Bioverfügbarkeit aufweisen oder keinen deutlichen Retardeffekt besitzen. In der vorliegenden Studie wurde die Pharmakokinetik einer neuen galenischen Retardzubereitung von Lithiumcarbonat mit der einer herkömmlichen Lithiumacat- Normaltablette verglichen.

Acht gesunden Versuchspersonen wurde in einer cross-over- Anordnung Lithium in beiden Zubereitungsformen verabreicht. Es wurde der Verlauf der Lithiumkonzentrationen im Serum und in den Erythrocyten sowie die kumulative Urinausscheidung nach subchronischer Lithiumgabe bestimmt.

Bei suchronischer Verabreichung von Lithium wurde die bei 6 Versuchspersonen äquivalente Gesamtdosis von 32.4 mval/ die bei Normaltabletten auf 3, bei der Retardzubereitung auf 2 Dosen pro Tag verteilt. Die im steady-state gemessenen Lithiumspiegel lagen nach Einnahme von Normaltabletten geringfügig höher als nach Gabe der Retardkapseln (0.58 ± 0.09 mval/l vs 0.52 ± 0.06 mval/l). Ebenfalls nur unwesentlich unterschieden sich die steady state Lithiumkonzentrationen in den Erythrocyten (0.25 ± 0.07 mval/l bei Normaltabletten bzw. 0.22 ± 0.09 bei Retardzubereitung). Deutlichere Unterschiede zeigten sich jedoch während subchronischer Einnahme im Tagesprofil (Tag 7). Nach Einnahme von Normaltabletten traten jeweils ausgeprägte Serumspitzen auf, die bei Gabe der Retardzubereitung weitgehend vermieden wurden.

Die kumulative Urinausscheidung ergab, daß bei Normaltabletten durchschnittlich 83 % des verabreichten Lithium, bei Retardkapseln dagegen nur 59 % im Beobachtungszeitraum wieder ausgeschieden wurden.

An Nebenwirkungen wurden nach Normaltabletten im wesentlichen kurze Zeit nach Einnahme auftretende Übelkeit und Erbrechen berichtet, während bei Retardkapseln öfter leichte Durchfälle auftraten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß mit der geprüften Retardzubereitung bei nur zweimaliger Applikation pro Tag ausreichende Lithiumserumspiegel über 24 Stunden aufrechterhalten werden, wobei Lithiumspitzen weitgehend unterbleiben. Die Unterschiede in der kumulativen Urinausscheidung sprechen dafür, daß aus der Retardzubereitung eine geringere Lithiummenge resorbiert wurde als aus der Normaltablette.

G. Literaturverzeichnis

1. Cade, J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med.J.Aust. 36: 349-352 (1949).
2. Schou, M., Juel-Nielsen, N., Strömberg, E., and Voldby, H.: The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17: 250 (1954).
3. Maggs, R.: Treatment of manic states with lithium carbonate. Brit. J. Psychiat. 109: 56 (1963).
4. Baastrup, P. C., and Schou, M.: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch. Gen. Psychiat. 16: 162 (1967).
5. Mendels, J., Secunda, S. K., and Dyson, W. L.: A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. Arch. Gen. Psychiat. 26: 154 (1972).
6. Sletten, I. W., and Gershon, S.: The premenstrual syndrome: a discussion of its pathophysiology and treatment with lithium ion. Comprehens. Psychiat. 7: 197 (1966).
7. Annell, A. L.: Lithium in the treatment of children and adolescents. Acta Psychiat. Scand. 207 (Suppl.): 19 (1969).
8. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition, Macmillan Publishing Co., Inc. New York, pp 432-434 (1980).
9. Amdisen, A.: Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. Danish Med. Bull. 22: 277-291 (1975).
10. Greil, W.: Therapie mit Lithiumsalzen und Rezidivverhütung bei phasischen Psychosen, Therapiewoche 27: 1286- 1300 (1977).
11. Persson, G.: Lithium side effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. Acta psychiat. scand. 55: 208-213 (1977).
12. Ayd, F.: Editorial: Single daily dose of antidepressants. JAMA 230: 263-264 (1974).

13. Cooper, Th., Simpson, G., Lee, J., Bergner, E.: Evaluation of a Slow-Release Lithium Carbonate Formulation. *Am. J. Psychiat.* 135: 917-922 (1978).
14. Tyrer, S., Hullin, R., Birch, N., Goodwin J.: Absorption of lithium following administration of slow-release and conventional preparations. *Psychol. Med.* 6: 51-58 (1976).
15. Caldwell, H., Westlake, W., Connor, S., Flanagan, T.: A Pharmacokinetic Analysis of Lithium Carbonate Absorption from Several Formulations in Man. *J. Clin. Pharmacology*: 349-356 (1971).
16. Caldwell, H., Westlake W., Schriver, R., Bumbier, E.: Steady-state lithium blood level fluctuations in man following administration of a lithium carbonate conventional and controlled-release dosage form. *J. Clin. Pharmacology* 21: 106-109 (1981).
17. Schou, M., Amdisen, A., Thomsen, K.: Clinical and experimental observations concerning the absorption and elimination of lithium and on lithium poisoning. The psychopharmacology research unit, Aarhus University psychiatric institute, Risskov, Denmark.
18. Kleinfeld, F.: Vergleichende pharmakokinetische Untersuchungen von Lithiumkarbonat und Lithiumazetat. *Med. Diss.,Göttingen* (1967).
19. Fuchs, G.: Vergleich pharmakokinetischer Daten von Lithium-sulfat und Lithium-Orotat bei Belastungstests. *Med. Diss., Würzburg* (1978).
20. Amdisen, A.: Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. *Danish Med. Bull.* 22: 277-291 (1975).
21. Tyrer, S., Hullin, R., Birch, N., Goodwin, J.: Absorption of lithium following administration of slow- release and conventional preparations. *Psychol. Med.* 6: 51-58 (1976).
22. Caldwell, H., Westlake, W., Connor, S., Flanagan, T.: A Pharmacokinetic Analysis of Lithium Carbonate Absorption from Several Formulations in Man. *J.Clin. Pharmacology*: 349-356 (1971).

23. Amdisen, A., and Sjogren, J.: Lithium absorption from sustained-release tablets (Duretter). *Acta Pharm. Suecica* 5: 465 (1968).
24. Coppen, A., Bailey, J.E., and White, S.G.: Slow-release lithium carbonate. *J. Clin. Pharmacol.* 9: 160 (1969).
25. Greil, W.: *Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums.* *Bibliothca psychiat.*, No. 161, pp. 69-103 (Karger, Basel 1981).
26. Caspar, R.C., Pandey, G., Gosenfeld, L., Davis, J.M.: Intracellular lithium and clinical response. *Lancet* ii: 418 (1976).
27. Cazzulo, C.L., Smeraldi, E.: Intracellular lithium concentration and clinical response. *Br.J. Psychiat.* 126: 289-300 (1975).
28. Hewick, D.S., Murray, N.: Red-blood-cell levels and lithium toxicity. *Lancet* ii: 473 (1976).
29. Zakowska-Dabrowska, T., Rybakowsky, J.: Lithium-induced EEG changes: relation to lithium levels in serum and red blood cells. *Acta psychiat. scand.* 49: 457-465 (1973).
30. Greil, W.: *Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums.* *Bibliothca psychiat.*, No. 161, pp. 69-103 (Karger, Basel 1981).
31. Maierhofer, S.: *Pharmakokinetisches Verhalten von Lithium-D,L-Aspartat im Vergleich zu Lithium-Acetat.* *Med. Diss., München* (1981).
32. Elizur, A., Shopsin, B., and Gershon, S.: Intra: extra-cellular lithium ratios and clinical course in effective states. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 947-952 (1972).
33. Perkin-Elmer: *Beschreibung zum Atomabsorptionsspektrometer der Marke M 400*, Seite 29.
34. Robinson, J.W.: *Atomic Absorption Spectroscopy.* New York: Marcel Dekker 1966
35. Mayfield, D., and Brown, R.G.: THE CLINICAL LABORATORY AND ELECTROENCEPHALOGRAFIC EFFECTS OF LITHIUM. *J. Psychiat. Res.* 4: 207-219 (1966).
36. Persson, G.: Lithium side effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. *Acta psychiat. scand.* 55: 208-213 (1977).
37. Voggenauer, G.: *Klinisch-pharmakologische Vergleichsuntersuchung von zwei Lithium-Carbonat-Präparaten.* *Med. Diss., München* (1975).

38. Matussek, N., v. Hesslin, P.: Vergleich von Lithium-Nebenwirkungen zwischen einem Kurzzeit- und einem Depotpräparat. *Der Nervenarzt* 7: 376-378 (1971).
39. Persson, G.: Lithium side effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. *Acta psychiat. scand.* 55: 208-213 (1977).
40. Tyrer, S.: Lithium in Medical Practice, Johnson, F.N., and S. Johnson Eds, MT, pp 395- 405 (1978).
41. Tyrer, S. et al: Absorption of lithium following administration of slow-release and conventional preparations. *Psychol. Med.* 6 : 51-58 (1976).
42. Glen, A.J.M., Readin, H.W.: Regulatory Action of Lithium in Manic- Depressive Illness. *The Lancet* 7840: 1239-1241 (1973).
43. Frazer, A., Mendels, J., Secunda, S.K., Cochrane, C.M., Blanchi, C.P.: The Prediction of Brain Lithium Concentrations from Plasma or Erythrocyte Measures. *J. Psychiat. Res.* 10: 1-7 (1973).
44. Hewick, D.S., Murray, N.: Red blood-cell levels and lithium toxicity. *Lancet* ii: 473 (1976).
45. Zakowska- Dabrowska, T., Rybakowsky, J.: Lithium- induced EEG changes: relation to lithium levels in serum and red blood cells. *Acta psychiat. scand.* 49: 457-465 (1973).
46. Coppen, A., Bailey, J.E., and White, S.G.: Slow-release lithium carbonate. *J. Clin. Pharmacol.* 9: 160 (1969).
47. Amdisen, A.: Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. *Danish Med. Bull.* 4: 277-289 (1975).
48. Greil, W.: Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums. *Bibliotheca psychiat.*, No. 161, pp. 69- 103 (Karger, Basel 1981).
49. Cooper, Th., Simpson, G., Lee, J., Bergner, E.: Evaluation of a Slow-Release Lithium Carbonate Formulation. *Am. J. Psychiat.* 135: 917-922 (1978).
50. Meinhold, J.M., Spunt, A.L., and Trirath, Ch.: Bioavailability of Lithium Carbonate: In Vivo Comparison of Two Products. *J. Clin. Pharmacol.*: 701- 103 (1979).

51. Tyrer, S., Hullin, R., Birch, N., Goodwin J.: Absorption of lithium following administration of slow-release and conventional preparations. *Psychol. Med.* 6: 51-58 (1976).
52. Meinhold, J.M. et al: Bioavailability of Lithium Carbonate: In Vivo Comparison of Two Products. *J. Clin. Pharmacol.*: 701-703 (1979).
53. Consbruch, U., Koufen, H.: zur Pharmakokinetik von Lithium-Salzen bei akuten Belastungsversuchen Gesunder. *Pharmakopsychiat. Neuro- Psychopharmakol.* 5: 3-11 (1972).
54. Andisen, A.: Serum Lithium-Determination for Clinical Use. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 20: 104-108 (1967).
55. Platman, S.R., Rohrllich, J., Fieve, R.R.: Absorption and Excretion of Lithium in Manic- Depressive Disease. *Dis. Nerv. Syst.* 29: 733-138 (1968).
56. Schou, M.: Lithium als Psychopharmakon. *Fortschr. Neurol.- Psychiat. u. Grenzgeb.* 37: 708-713 (1969).
57. Consbruch, U. et al: zur Pharmakonkinetik von Lithium-Salzen bei akuten Belastungsversuchen Gesunder. *Pharmakopsychiat. Neuro- Psychopharmakol.* 5: 3-11 (1972).
58. Hullin, R.P., Swinscoe, I.C., Mc Donald, R., and Dransfield, C.A.: Metabolic balance studies on the effect of lithium salts in manic depressive psychosis. *Brit. J. Psychiatry* 114: 1561 (1968).
59. Tölle, R.: Lithiumprophylaxe der Zylothymie. *Deutsche Med. Wochenschrift* 96: 77-78 (1971).
60. Cooper, Th., Simpson, G., Lee, J., Bergner, E.: Evaluation of a slow-release lithium carbonate formulation. *Am. J. Psychiat.* 135: 917-922 (1978).
61. Laurell, B., Persson, G.: Biverkningar vid profilaktisk litiumbehandling- en jämförelse mellan två beredningsformer. *Läkartidningen* 67: 3083- 3085 (1970).
62. Edström, A., Persson, G.: Comparison of side effects with coated lithium carbonate tablets and lithium sulphate preparations giving medium- slow and slow-release. *Acta psychiat. scand.* 55: 153- 158 (1977).
63. Borg, K.O., Jeppson, J., and Sjögren, J.: Influence of the dissolution rate of lithium tablets on side-effect. *Acta pharm. suecia* 11: 133-140 (1974).

64. Persson, G.: Plasma lithium levels and side effects during administration of a slow-release lithium sulfate preparation (Lithium Lipett C) and lithium carbonate tablets. Acta psychiat. scand. 50: 174 (1974).
65. Persson, G.: Lithium side effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. Acta psychiat. scand. 55 : 208-213 (1977).
66. Jeppson, J., and Sjögren, J.: The influence of food on side effects and absorption of lithium. Acta psychiat. scand. 51: 285-288 (1975).
67. Matussek, N., v. Hessling, P.: Vergleich von Lithium-Nebenwirkungen zwischen einem Kurzzeit- und einem Depotpräparat. Der Nervenarzt 7: 376-378 (1971).

Lebenslauf

geboren am: 9. September 1957
in: München
Eltern: Hans Huff
Franziska Huff, geb. Heinrich
Wohnsitz: Grusonstr.12, 8 München 45
Schulbildung: 1963-1967 Volksschule Rothpletzstr.
in München
1967-1976 Willi-Graf-Gymnasium
in München
1977-1983 Studium der Medizin an der
Ludwig-Maximilian-Universität
in München
Ärztliche Vorprüfung: 20.3.1979
Erster Abschnitt der ärztlichen
Prüfung: 20.3.1980
Zweiter Abschnitt der ärztlichen
Prüfung: 19.3.1982
Praktisches Jahr:
27.9.82-16.1.83 Innere Medizin
Medizinische Klinik II, Großhadern
17.1.83-8.5.83 Chirurgie
Krankenhaus München-Schwabing
9.5.83-28.8.83 Gynäkologie
Frauenklinik, Großhadern
Dritter Abschnitt der ärztlichen
Prüfung: schriftlich: 12.10.83
mündlich: 8.11.83
Approbation: 8.12.83
Assistenz in einer Landpraxis zur
Vorbereitung auf die Kassenärztliche
Tätigkeit vom 1.2.84- 19.5.84

